

# Störung der sensomotorischen Integration bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-  
Schiller-Universität Jena

Von Annemarie Müller

Geboren am 15.04.1986 in Sömmerda

Gutachter

Prof. Dr. Mircae Ariel Schoenfeld, Magdeburg

Prof. Dr. Jens Haueisen, Ilmenau

PD Dr. Julian Grosskreutz, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.12.2017

# 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis .....	III
2.	Abkürzungsverzeichnis .....	1
3.	Zusammenfassung .....	3
4.	Einleitung .....	6
4.1.	Amyotrophe Lateralsklerose .....	6
4.1.1.	Epidemiologie .....	7
4.1.2.	Genetik .....	7
4.1.3.	Ätiologie und Pathogenese .....	8
4.1.4.	Neuropathologie .....	8
4.1.5.	Histopathologie .....	9
4.1.6.	Klinik und Symptome .....	10
4.1.7.	Therapie .....	13
4.1.8.	Prognose .....	15
4.1.9.	Diagnostik .....	15
4.2.	Magnetenzephalographie .....	18
4.2.1.	Allgemeine Funktionsweise .....	18
4.2.2.	Neurophysiologische Grundlagen .....	18
4.2.3.	Signalmessung .....	21
4.2.4.	Auswertung der Signale .....	24
4.2.5.	Anwendungsgebiete der Magnetenzephalographie .....	24
4.2.6.	Vergleich Elektro- und Magnetenzephalographie .....	25
4.2.7.	Technische Daten des Magnetenzephalographen im Biomagnetischen Zentrum Jena .....	26
4.3.	Somatosensorik .....	27
4.3.1.	Afferente Leitungsbahnen .....	27
4.3.2.	Informationsverarbeitung in den somatosensorischen kortikalen Neuronen .....	29
4.3.3.	Evozierte Potentiale .....	31
5.	Ziele der Arbeit .....	39
6.	Methodik .....	41
6.1.	Studiendauer und Studienpopulation .....	41
6.1.1.	Patienten .....	41
6.1.2.	Kontrollgruppe .....	42
6.2.	Ein – und Ausschlusskriterien .....	42
6.2.1.	Patienten .....	42
6.2.2.	Kontrollpersonen .....	42
6.3.	Erfasste Fragebögen .....	43
6.3.1.	ALSFRS-R .....	44
6.3.2.	El Escorial Kriterien .....	45
6.3.3.	Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung .....	46
6.4.	Datenerfassung .....	46
6.4.1.	Vorbereitung .....	46
6.4.2.	Ablauf der Untersuchung .....	48
6.5.	Datenverarbeitung .....	49
6.5.1.	Analyse auf Sensorebene .....	49
6.5.2.	Datenanalyse mit Fieldtrip und nichtparametrischer Permutationsstatistik .....	50
7.	Ergebnisse .....	53
7.1.	Analyse auf Sensorebene .....	53
7.2.	Analyse mit nichtparametrischer Permutationsstatistik .....	56
8.	Diskussion .....	60
9.	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	69
10.	Literaturverzeichnis .....	71
11.	Anhang .....	85
11.2.	El Escorial Kriterien in revidierter Fassung .....	85
11.3.	Fragebogen zur MEG Untersuchung .....	87
11.4.	Einwilligungserklärung .....	89
11.5.	ALSFRS-R .....	90
11.6.	Mini Mental Status Test (MMST) .....	90
11.7.	Frontal Assessment Battery (FAB) .....	92
11.8.	EuroQol – 5D .....	97

11.9.	SF-36.....	98
11.10.	Barthel Index.....	101
11.11.	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse.....	103
11.12.	Patientenkollektiv.....	105
11.13.	Kontrollkollektiv.....	107
11.14.	Statistische Analysen mit SPSS.....	108
11.15.	Abbildungsverzeichnis.....	110
11.16.	Tabellenverzeichnis.....	111
11.17.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	112
11.18.	Danksagung.....	113

## 2. Abkürzungsverzeichnis

AIL	engl. <i>Airpuff Index left</i> , Druckstimulator am linken Zeigefinger
AIR	engl. <i>Airpuff Index right</i> , Druckstimulator am linken Zeigefinger
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS	ALS-Functional Rating Scale
ALSFRS-R	ALS-Functional Rating Scale- Revised
ALS-FTD	Amyotrophe Lateralsklerose- Frontotemporale Demenz
ANOVA	engl. <i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
AUC	engl. <i>Area under the curve</i> , Fläche unter der Kurve
CCT	Central conduction time, Zentrale Leitzeit
CST	Corticospinaler Trakt
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ECD	Equivalent current dipole
EEG	Elektroenzephalographie
EKF	Ereignis-korreliertes Feld
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
EP	Evoziertes Potential
EQ-5D	Euro-QoI5D
ERP	engl. <i>Event related Potential</i> , Ereignis-korreliertes Potential
FA	Fraktionale Anisotropie
FAB	Frontal Assessment Battery
fALS	Familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWER	Family wise error rate
HPI	engl. <i>Head position indicator</i>
LMN	engl. <i>Lower motor neuron</i> , Unteres Motoneuron, 2. Motoneuron
M 1	primär motorischer Kortex
M.	Musculus
MEG	Magnetenzephalographie
MND	Motor neuron disease, Motoneuronenerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie

MMST	Mini Mental Status Test
ms	Millisekunden, $10^{-3}$ Sekunden
MUP	engl. <i>motor unit potential</i>
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NML	Nervus medianus links
NMR	Nervus medianus rechts
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
S 1	primär somatosensorischer Kortex
S 2	sekundär somatosensorischer Kortex
sALS	sporadische Form der ALS
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SF 36	Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPSS	Statistik und Analyse Software
SQUID	engl. <i>Superconducting Quantum Interference Device</i> , supraleitende Quanteninterferenzeinheit
UMN	engl. <i>Upper motor neuron</i> , Oberes Motoneuron, 1. Motoneuron
UNIX	Mehrbenutzer-Betriebssystem
VB	Nucleus ventrobasalis thalami

### **3. Zusammenfassung**

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist als neurodegenerative Erkrankung durch die Degeneration sowohl des ersten als auch des zweiten Motoneurons charakterisiert (Rowland and Shneider 2001) und weist ein breites Spektrum an Symptomen auf. Historisch gesehen ist die meist rasch-progrediente Erkrankung eine reine Motoneuronenerkrankung (motor neuron disease, MND), jedoch existieren immer mehr Hinweise auf einen systemischen Charakter (de Carvalho and Swash 2000, Abrahams, Goldstein et al. 2005, Hamada, Hanajima et al. 2007). So scheint die ALS bei einigen Patienten mit kognitiver Dysfunktion (Einschränkung der Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit etc.) und dem Auftreten demenzieller Symptome assoziiert zu sein (Gallagher 1989, Massman, Sims et al. 1996, Lomen-Hoerth, Murphy et al. 2003, Ringholz, Appel et al. 2005). Zudem wurden Sensibilitätsstörungen (Davison C 1936, Heidrich, Krause et al. 1982); und histopathologische Veränderungen sensorischer Fasern aufgezeigt (Brownell, Oppenheimer et al. 1970, Dyck, Stevens et al. 1975, Kawamura, Dyck et al. 1981, Averbach and Crocker 1982). Im Vordergrund stehen jedoch Untersuchungen zu somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP); wobei die bisherigen Ergebnisse in Bezug auf Veränderungen der Morphologie, Latenz und Amplitude bei ALS kontrovers sind (Cosi, Poloni et al. 1984, Bosch, Yamada et al. 1985, Cascino, Ring et al. 1988, Hamada, Hanajima et al. 2007).

Mit der Magnetenzecephalographie (MEG) steht eine nichtinvasive neurophysiologische Untersuchungsmethode zu Verfügung, welche die durch zerebrale Aktivität hervorgerufenen magnetischen Felder mit einer hohen spatialen und temporalen Auflösung erfasst und aufzeichnet (Lounasmaa, Hämäläinen et al. 1996, Kassubek, Sörös et al. 1999). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die magnetenzecephalographische Darstellung der kortikalen Antwort nach elektrischer Medianus- und mechanischer Fingerbeerenstimulation und Erfassung von Störungen der sensomotorischen Integration bzw. sensorischen Repräsentation bei ALS-Patienten. Das sensorische Paradigma wurde gewählt, um eventuelle funktionelle zerebrale Umstrukturierungen und Kompensationsprozesse darstellen zu können. Hierzu wurden 31 Patienten und 29 neurologisch gesunde alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Nach

Bestimmung der individuellen Reizschwelle wurden SEPs nach Medianus- und Druckstimulation beider Körperhälften erfasst. Die MEG-Datenanalyse erfolgte einerseits auf Sensorebene, andererseits mittels Fieldtrip und mit nichtparametrischer Mutationsstatistik. In verschiedenen Zeitbereichen bildeten sich Unterschiede der Amplitudengröße zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ab.

Statistisch signifikant stellte sich eine größere Signalamplitude der Kontrollpersonen im Vergleich zu den Patienten nach Reizung des rechten Zeigefingers via Druckstimulator dar. Marginal erhöhte Signalamplituden der ALS-Patienten ließen sich nach Reizung des N. medianus sinister und des rechten Index demonstrieren. Die kortikalen Antworten nach Medianusstimulation traten im kontralateralen primär und sekundär somatosensorischen Kortex in der S1 und S2 Antwort auf.

Die Analyse auf Sensorebene erbrachte keinen signifikanten Unterschied der kortikalen Antworten nach Medianus- und Fingerstimulation zwischen Patienten und Kontrollen; das Probandenalter als Kovariable blieb ebenfalls nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied für den Zwischensubjekt-Faktor „Probandengruppe“ und die Innersubjektvariable „Stimulationsseite“ konnte nicht gefunden werden, auch eine Interaktion war nicht nachweisbar. Im Hinblick auf das klinische Onset der Erkrankung war die nach Medianusreizung resultierende Magnetfeldstärke der Patienten mit bulbärem Onset 28-46 ms nach Reizung des linken Medianus. signifikant größer. Die kortikale Antwort 28-46 ms nach Medianusreizung rechts und 17-27 ms nach Medianusreizung links waren marginal signifikant erhöht. Eine erhöhte kortikale Aktivität beim Ausführen von Extremitätenbewegungen bei Patienten mit bulbärem Onset konnte bereits zuvor demonstriert werden (Kollewe, Münte et al. 2011, Teismann, Warnecke et al. 2011).

Als ursächlich für die geringen Unterschiede der Stärke der kortikalen Antworten nach Medianus- und Fingerstimulation können die geringe Größe der Kollektive sowie die notwendige Datenverwerfung infolge hohen Signal-Rausch-Verhältnisses angesehen werden. ALS-typische Veränderungen ähnlich den physiologischen Alterungsprozessen machen einen fehlenden Unterschied denkbar (Drechsler 1978, Streng and Hedderich 1982, Stephen, Ranken et al. 2006). Da die MEG ausschließlich tangentielle Komponenten detektiert (Hämäläinen, Hari et al. 1993),



werden möglicherweise pathologische Dipole nicht erfasst; zudem bietet der Verlust der Signal-Regionalität einen erklärenden Ansatz für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse. Durch die teilweise subjektive Datenbearbeitung und -bereinigung sowie die Größe der in der Statistik betrachteten Zeitintervalle können Unterschiede maskiert worden sein.

Weiterhin muss in Erwägung gezogen werden, dass keine Unterschiede zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen existieren, so ließen sich nach Reizung des N. Medianus keine pathologische Morphologie, Dauer oder Amplitude der SEPs aufzeigen (Jusić and Milić 1972).

Inwieweit die Kompensationsprozesse auch noch in fortgeschrittenen Stadien greifen, bleibt noch offen. Infolge der Veränderung motorischer als auch extramotorischer Areale verstärkt sich die Hypothese einer Multisystemerkrankung; dies bietet einen Ansatz für zukünftige Studien. Zusammenfassend scheint das sensorische System bei ALS-Patienten auf Kortexebene nicht vollständig intakt zu sein, jedoch ergibt sich aus der vorliegenden Untersuchung keine ausreichende Trennschärfe für die Verwertung der MEG als diagnostisches Werkzeug. Minimale Veränderungen können allerdings wertvolle Informationen für das Verständnis der Erkrankung liefern. Unabdingbar für kommende Untersuchungen erscheinen größere Kollektive mit altersgematchten Kontrollpersonen, die Standardisierung sowohl von Einschlusskriterien als auch der Datenerhebung und –verarbeitung.

## **4. Einleitung**

Die Amyotrophe Lateralsklerose gehört zum Kreis der neurodegenerativen Erkrankungen und zeichnet sich durch den Untergang des ersten und/ oder zweiten Motoneurons aus (Rowland and Shneider 2001). Trotz des ursprünglichen pathophysiologischen Verständnisses wurden in vergangenen bildgebenden und elektrophysiologischen Studien zahlreiche Hinweise auf eine zusätzliche Beeinträchtigung extramotorischer Neurone gefunden (de Carvalho and Swash 2000, Abrahams, Goldstein et al. 2005, Hamada, Hanajima et al. 2007), wobei unter den elektrophysiologischen Untersuchungen jene zu somatosensorisch evozierten Potentialen im Vordergrund stehen (Cosi, Poloni et al. 1984, Bosch, Yamada et al. 1985, Hamada, Hanajima et al. 2007). Mithilfe der Magnetenzephalographie können die durch den zerebralen Stromfluss generierten Magnetfelder registriert und aufgezeichnet werden, wobei sich dieses neue Messverfahren durch eine hohe spatiale und temporale Auflösung auszeichnet. Bei der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeit wurden während eines zweijährigen Zeitraumes an der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität in der Hans-Berger-Ambulanz SEPs von ALS-Patienten und Kontrollpersonen magnetenzephalographisch erhoben und ausgewertet.

### **4.1. Amyotrophe Lateralsklerose**

Die ALS ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, welche zur irreversiblen Degeneration der motorischen Nervenzellen führt (Rowland 2001). Klinisch-neurologisch imponieren sowohl Spastiken (durch Schädigung des 1. Neurons) als auch Paresen mit Muskelschwund- „Amyotrophie“- (bedingt durch den Verlust des 2. motorischen Neurons) der Bulbär-, Extremitäten-, Thorax- und Abdominalmuskulatur. Die Degeneration der kortikospinalen Trakte führt zu einer Gliose (Neusch, Bähr et al. 2007), welche in einer Verhärtung und Sklerosierung der lateralen Trakte der Medulla spinalis resultiert (Rowland 2001). Dieses Phänomen wird als „Lateralsklerose“ bezeichnet (Rowland and Shneider 2001). Während eine Schädigung des ersten Motoneurons den motorischen und prämotorischen Kortex sowie die Tractus corticospinalis (CST) betrifft, führt eine Läsion des zweiten Motoneurons zur Beeinträchtigung des Truncus cerebri mit Bulbärparalyse und der Vorderhornzellen der Medulla spinalis (Pschyrembel 2004). Aufgrund der

Neuronendegeneration wird sowohl ein neuronaler als auch ein kortikaler Substanzverlust bei der Obduktion sichtbar: im Gyrus praecentralis (siehe Abbildung 2) des Telencephalon (Hammer, Tomiyasu et al. 1979), in den Vorderhörnern der Medulla spinalis (Hudson, Kiernan et al. 1993) als auch in der Pyramidenbahn.

#### **4.1.1. Epidemiologie**

Die ALS tritt mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 1,47 – 2,7 /100.000 auf, die Prävalenz liegt zwischen 2,7 – 7,4/100.000 (Worms 2001). Klinisch manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 58. und dem 63. Lebensjahr bei der sporadischen (sALS), zwischen dem 47. und dem 52. Lebensjahr bei der familiären (fALS) Form. Nach dem Peak der ALS in der 7. Lebensdekade ist die Inzidenz wieder rückläufig (Worms 2001). Bisher wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in Verbindung mit Nikotinkonsum, Fabrikarbeit, verstärkter körperlicher Aktivität, Schwermetallexposition (Gresham, Molgaard et al. 1986, Longstreth, McGuire et al. 1998, Rowland and Shneider 2001) oder Traumata untersucht (Armon, Kurland et al. 1991), jedoch sind lediglich Alter, männliches Geschlecht und familiäre Vorerkrankungen als Risikofaktoren anerkannt. Weitere Studien sind nötig, um exogene Einflüsse als Risikofaktoren zu verifizieren (Rose 2003).

#### **4.1.2. Genetik**

Die meisten Formen der ALS treten sporadisch auf (90%), jedoch sind seltene familiäre Häufungen (fALS bis zu 10%) bekannt und somit eine genetisch bedingte Form nicht auszuschließen (Rowland and Shneider 2001). Die fALS ist sowohl genetisch als auch phänotypisch sehr heterogen (Andersen 2000, Gastl and Ludolph 2007). Neben autosomal-dominanten und rezessiven Erbgängen sind auch solche mit X-chromosomal dominantem Vererbungsschema der Gendefekte bekannt (Orrell and Figlewicz 2001, Hand, Khoris et al. 2002, Abalkhail, Mitchell et al. 2003, Figlewicz and Orrell 2003). Eine Übersicht über bekannte Genmutationen zeigt die Abbildung 1.

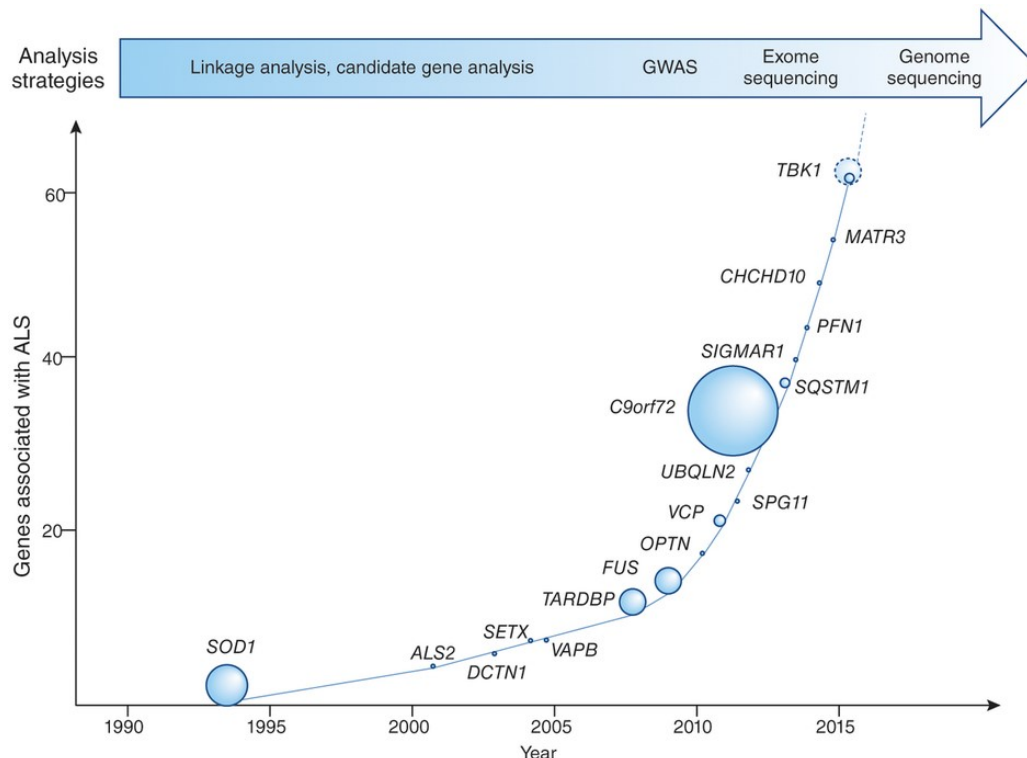


Abbildung 1: Übersicht über die Entdeckung ALS-assoziiierter Gene über die Zeit.

Die Größe der Kreise zeigt die Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis der Erkrankung an (Bettencourt and Houlden 2015)

### 4.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Bis auf die genetischen Ursachen bleibt die Ätiopathogenese der Erkrankung weitestgehend unbekannt. Auch die Rolle der genetischen Mutationen bei der Entstehung der sALS ist noch nicht hinreichend erforscht (Dunckley, Huentelman et al. 2007, Traynor and Singleton 2007). Untersucht wurden verschiedenste potentielle Pathomechanismen wie beispielsweise Exzitotoxizität, zytoskelettale Veränderungen, mitochondriale Dysfunktion, Neurofilament- und Proteinaggregation, Virusinfektion, Apoptose, Neuroinflammation oder Varianten von Wachstumsfaktoren (Figlewicz, Krizus et al. 1994, Shaw, Forrest et al. 1995, Borasio, Robberecht et al. 1998, Al-Chalabi, Andersen et al. 1999, Julien and Beaulieu 2000, Hervias, Beal et al. 2006, Wijesekera and Leigh 2009).

### 4.1.4. Neuropathologie

Neuropathologisch imponiert der Verlust der Motoneurone der Substantia nigra medullae spinalis, des Hirnstamms und des Kortex. Weiterhin ist eine axonale Degeneration der absteigenden pyramidalmotorischen Bahn und des CST, welcher die efferenten Fasern des Kortex beinhaltet, typisch. Infolge des Zelltodes und der

Zellveränderungen erfolgt eine lokale Vernarbung und reaktive Gliose, welche in der Magnetresonanztomographie (MRT) betroffener Personen als Veränderungen der Substantia alba erkennbar ist (Goodin, Rowley et al. 1988, Cheung, Gawel et al. 1995). Die Betz'schen Riesenzellen des Kortex gehen unter (Hammer, Tomiyasu et al. 1979), die Medulla spinalis atrophiiert und die Vorderhörner des Rückenmarks verschmälern sich (Hudson, Kiernan et al. 1993); eine Atrophie des Gyrus praecentralis kann nach langer Krankheitsdauer oder starker Ausprägung schon makroskopisch beurteilt werden (Davison C 1936) (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Atrophie des Gyrus praecentralis sowie Vergleich der Medulla spinalis eines Gesunden (A) mit der eines ALS-Patienten (B). Erkennbar sind die stark atrophiierten Vorderwurzeln (Dickson 2003)

#### 4.1.5. Histopathologie

Histopathologisch ist die ALS durch den degenerativen Verlust der Motoneurone mit astrozytärer Gliose charakterisiert, wobei sich häufig intrazelluläre Einschlüsse in Neuronen und Glia finden (Wijesekera and Leigh 2009). Ist vorwiegend das obere Motoneuron (UMN) betroffen, so degenerieren die Betz'schen Riesenzellen des motorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann) und deren Dendriten (Hammer, Tomiyasu et al. 1979, Pamphlett, Kril et al. 1995). Bei der verstärkten Degeneration des unteren Motoneurons (LMN) imponiert eine Verschmälerung des Cornu anterius; typisch sind intraneuronale Einschlüsse wie Bunina bodies, ubiquitinierte Einschlüsse sowie hyaline Konglomerate und Neurofilamenteinschlüsse (Wijesekera and Leigh 2009).

Nicht untergegangene Motoneurone sind kleiner und entsprechen in der Morphologie nicht denen klinisch Gesunder (Kiernan and Hudson 1991, Leigh and Swash 1991,

Kiernan and Hudson 1993), wobei plasmatische Einschlusskörper und den axonalen Transport störende pathologische Neurofilamente und Mikrotubuli bekannt sind, welche möglicherweise zur axonalen Schwellung in der Capsula interna führen (Leigh and Swash 1991). Neben dem meist involvierten primärmotorischen (M1) und prämotorischen Kortex kann der Zelluntergang auch kortikale Efferenzen, subkortikale Substantia alba (Kushner, Stephenson et al. 1991), das Corpus callosum oder lange Projektionsfasern zum frontalen Kortex betreffen (Smith 1960). Des Weiteren kann ein Verlust der myelinisierten Fasern in den motorischen Nerven beobachtet werden, wodurch klinisch-neurologisch muskuläre Denervierungszeichen im Elektromyogramm (EMG) imponieren. Gleichzeitig erfolgt die Reinnervation durch Ausbildung größerer motorischer Einheiten (Tröger and Dengler 2000).

Im Zuge der Entdeckung zytoplasmatischer Einschlüsse von pTDP43, eines phosphorylierten DNA-Bindungsproteins, wurde die Vermutung laut, dass der Grad der neuronalen Beeinträchtigung abhängig von der pTDP43-Last selbst ist (Brettschneider, Del Tredici et al. 2013). Somit könnte die ALS pathophysiologisch in den Kreis der Prionenerkrankungen gezählt werden (Braak, Brettschneider et al. 2013). Brettschneider et al. konnten dem Verteilungsmuster der intraneuronalen Einschlüsse vier neuropathologische Stadien zuordnen, wobei zunächst rein motorische Areale (Läsionen im motorischen Kortex, den Hirnstammkernen, den spinalen  $\alpha$ -Motoneuronen, Nucleus ruber) und dann zunehmend nonmotorische Strukturen (präfrontaler Kortex, Temporallappen, Hippocampus) betroffen sind (Brettschneider, Del Tredici et al. 2013). Diese Beobachtung bietet einen Ansatz zur Erklärung der auftretenden kognitiven Defizite. Zudem liegt die Vermutung nahe, dass die Distanz der betroffenen Areale an sich durch bestehende axonale Projektionsfasern überbrückt wird und sich die Krankheit durch axonalen Transport, Synapsen und neuronale Projektionsfasern verbreiten kann (Braak, Brettschneider et al. 2013).

#### **4.1.6. Klinik und Symptome**

Das Krankheitsbild der ALS ist durch die Funktionsstörung der Motoneurone und der zugrunde liegenden Degeneration gekennzeichnet (siehe Abbildung 3). Infolgedessen treten wie bereits erwähnt Paresen und Atrophie der proximalen und distalen Muskulatur sowie Spastiken, Faszikulationen und Krämpfe auf. In Abhängigkeit der Lage der Schädigung der motorischen Bahnen sind entweder die

Extremitäten-, die Rumpf- oder die bulbäre Muskulatur betroffen. Infolge der Unterschiede bezüglich der betroffenen Seite, der Segmenthöhe, Geschwindigkeit des Fortschreitens und Schweregrad der UMN- und LMN- Dysfunktion weist die ALS klinisch-pathologisch ein breites Spektrum auf, welches interindividuell hoch variabel ist (Adamek, Tomik et al. 2002). Die UMN-Symptomatik imponiert mit Muskelschwäche, Hyperreflexie, und Spastiken. Letztere sind ein pathophysiologisches Korrelat der Degeneration der Betz'schen Riesenzellen und Motoneurone des Motorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann) und deren Axone. Klassischerweise ist das Gangbild verlangsamt und die Geschicklichkeit der Hände herabgesetzt; spastische Schluck- und Sprechstörungen fallen durch mühsame Sprache und Trismus auf.

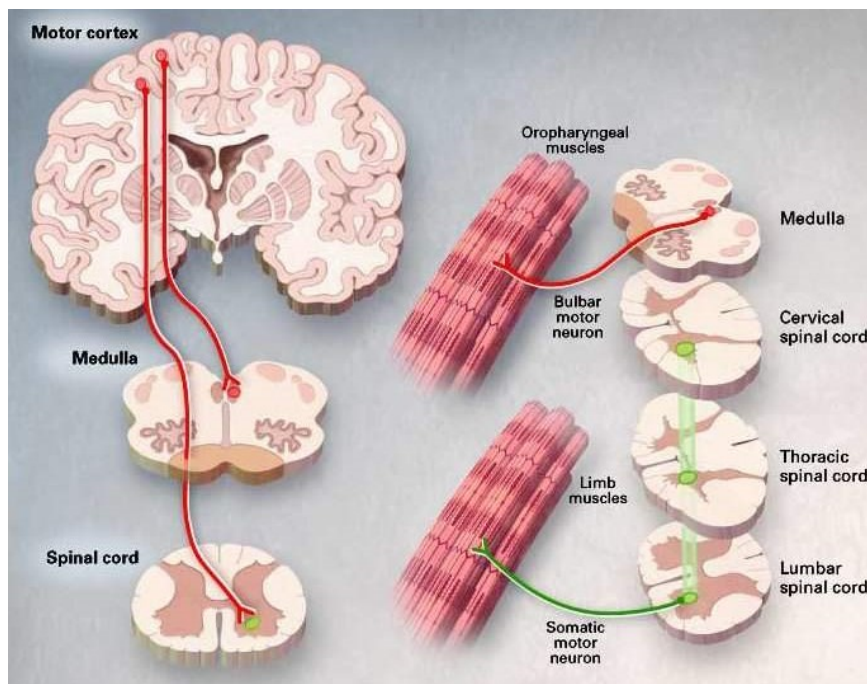


Abbildung 3: Bei der ALS betroffene Motoneurone und folgende klinische Symptome (Rowland and Shneider 2001)

Die Degeneration der Motoneurone im Motorischen Kortex führen zu Hyperreflexie, Hoffmann-Zeichen, Babinski-Zeichen, Cloni. Die Degeneration der Motoneurone im Truncus cerebri und der Medulla spinalis haben Muskelatrophie, Faszikulationen und Schwäche zur Folge.

Bei der Obduktion Betroffener war eine Sklerose der Lateralkolumnen der Medulla spinalis auffällig; palpatorisch imponierte die Region verhärtet (Rowland and Shneider 2001). Im Gegensatz dazu sind eine Atrophie bzw. Amyotrophie, Muskelschwäche und Faszikulationen typisch für die LMN-Klinik. Auch Sprech- und Schluckstörungen, Muskelkrämpfe und Zungenfibrillationen können auftreten

(Wijesekera and Leigh 2009). Diese Symptomatik ist Folge der Muskeldenervation durch den Verlust der 2. Neurone, welche anatomisch im Hirnstamm (untere Motoneurone der Hirnnerven) und Rückenmark (Vorderhornzellen) lokalisiert sind.

Im Gegensatz zu den motorischen Neuronen sind die sensorischen und sensiblen Neurone bei der ALS primär nicht von der Degeneration betroffen, weswegen keine Einschränkung der epikritischen, protopathischen und propriozeptiven Sensibilität auftritt. Nichtsdestotrotz kann es im Laufe der Entwicklung der Krankheit und in schwereren Krankheitsstadien zu sekundären Beschwerden infolge spastischer Lähmung, Kontraktur und Fehlstellung des Bewegungsapparates kommen. Autonome Symptome wie Harndrang, Hyperhidrose oder Blutdruckschwankungen treten im Verlauf der ALS relativ selten auf (Kihara, Takahashi et al. , Beck, Giess et al. 2002).

Ein Untergang non-motorischer Nervenzellen wie frontaler, parietaler und temporaler kortikaler Neurone wurde beobachtet (Abrahams, Goldstein et al. 2005, Grosskreutz, Kaufmann et al. 2006); dies erklärt die teilweise auftretende demenzielle Symptomatik, welche primär nicht zum Symptomenkomplex gehört (frontotemporale Demenz, ALS-FTD) (Neary, Snowden et al. 2000). Obwohl Beeinträchtigungen der höheren Hirnfunktionen primär nicht in der Definition des Krankheitsbildes beinhaltet sind und die ALS definitionsgemäß eine reine MND ist, können demenzielle Symptome, Affektlabilität, Schlafstörungen, Angstzustände oder sogar depressive Syndrome auftreten (Gallagher 1989, Massman, Sims et al. 1996, Lomen-Hoerth, Murphy et al. 2003, Ringholz, Appel et al. 2005). Kognitive Defizite fallen im Rahmen der Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, der Sprachproduktion und des Sprachverständnisses sowie der Planung und Ausführung motorischer Funktionen auf (Lomen-Hoerth, Murphy et al. 2003). Bis zur Hälfte der Patienten weisen kognitive Defizite auf, wobei bis zu 15% von der FTD betroffen sind (Ringholz, Appel et al. 2005). Der Begriff „Bulbärparalyse“ beschreibt verschiedene neurologische Krankheitsbilder, die durch Schädigung motorischer Hirnnervenkerne in der Medulla oblongata entstehen. Klinisch–neurologisch imponieren Dysarthrie, Aphonie, Dysphagie, Störung der Schluck- und Kaubewegungen, Hypersalivation, Zungenatrophie und -faszifikationen (Pschyrembel 2004, Wijesekera and Leigh 2009). Ist die diaphragmale Muskulatur oder die Atemhilfsmuskulatur involviert, so



resultieren Dyspnoe, Orthopnoe, Fatigue oder ein Obstruktives Schlafapnoesyndrom (Polkey, Lyall et al. 1999, Lechtzin 2006).

#### **4.1.7. Therapie**

Die Behandlung der ALS beschränkt sich größtenteils auf die symptomatische und palliative Therapie, da die medikamentöse und neuroprotektive Therapie bisher auf einen Wirkstoff limitiert sind.

##### **a. Neuroprotektive Therapie**

Riluzol ist bisher das einzig bekannte Medikament, welches Einfluss auf die Überlebenszeit von ALS-Patienten hat (Bensimon, Lacomblez et al. 1994, Lacomblez, Bensimon et al. 1996), wobei der präzise Wirkmechanismus noch ungeklärt ist. Riluzol scheint die Glutamat-induzierte Exzitotoxizität einzuschränken. (Riviere, Meininger et al. 1998, Kennel, Revah et al. 2000). Obwohl präklinische in-vitro- und in-vivo-Studien möglich wirksame Medikamente aufzeigten, waren diese in den klinischen Studien nicht effektiv. Untersucht wurden beispielsweise neurotrophische Medikamente, Immunsuppressiva / -modulatoren, Antioxidantien, Glutamatantagonisten oder Vitamin E (Desnuelle, Dib et al. 2001, Miller, Moore et al. 2001, Cudkowicz, Shefner et al. 2003, Ryberg, Askmark et al. 2003, Cudkowicz, Shefner et al. 2006). Weitere Möglichkeiten, welche auch in Zukunft Gegenstand der Forschung sein werden, sind Antiapoptotika, Gentherapie etc. (Kollewe, Dengler et al. 2008, Renton, Chiò et al. 2014)

##### **b. Symptomatische Therapie**

Aufgrund des progressiven Verlaufs der ALS hat die symptomatische Therapie Priorität. Zu den wichtigsten therapiebedürftigen Symptomen gehören Spasmen, Dyspnoe, Dysphagie, Sialorrhoe und psychosoziale Komplikationen (Miller, Rosenberg et al. 1999, Eisen 2009). Eine Übersicht stellt Tabelle 1 dar. Im Verlauf der ALS ändern sich die Behandlungsprioritäten. So ist zu Beginn die Autonomie des Patienten und die Funktionserhaltung oberste Strategie, später steht die palliativmedizinische Therapie im Vordergrund. Aufgrund des –möglicherweise rasch-progressiven Verlaufes ist es wichtig, frühzeitig den Kontakt und die Zusammenarbeit mit einem Hospiz oder einer Palliativstation zu knüpfen (Miller, Rosenberg et al.

1999, Mitsumoto and Rabkin 2007). Sozialarbeiter und Psychologen sind sowohl für die Betreuung des Patienten als auch seiner Familie unabdingbar, um sich mit der Krankheit und deren Verlauf auseinanderzusetzen. Eine individuelle Entscheidungsfindung über die patientengerechte Versorgung sollte sowohl den medizinischen Befund an sich als auch den Patientenwillen und die soziale Situation berücksichtigen (Charité Campus Virchow Klinikum 2012).

<b>Therapiepflichtige Symptomatik</b>	<b>Medikamentöse Therapie</b>	<b>Nichtmedikamentöse Therapie</b>
Muskelkrämpfe/ Spastiken	Spasmolytika periphere/ zentrale Muskelrelaxantien	Physiotherapie/ Körperliche Aktivität Massage-, Kryo-, Hydrotherapie Einsatz von Hilfsmitteln
Dysphagie		Perkutane endoskopische Gastrostomie Andicken / Pürieren von Speisen
Sialorrhoe/ Hypersalivation	Anticholinergika Intraglanduläre Botulinumtoxin-Injektionen	Absauggerät Dampfinhalationen Glanduläre Bestrahlung
Bronchialsekretion	Carbocisteine $\beta$ -Rezeptorenblocker	Absauggerät Mechanische In- / Exsufflatoren Rehydratation
Dyspnoe		Nichtinvasive / Invasive Beatmung Tracheostomie Physiotherapie O <sub>2</sub> -Applikation
Schmerz	Analgetika	Pflege (Lagerungspflege, Tages- und Nachtversorgung)
Emotionale Labilität / Depression	Trizyklische Antidepressiva Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren	Psychotherapie
Kommunikationsprobleme		Logopädie Alternative / elektronische Kommunikationsmethoden
Obstipation	Laxanzien	Flüssigkeits- und Ballaststoffzufuhr
Schlaflosigkeit	Amitryptilin, Zolpidem	Pflege, Analgesie
Angst, Beklemmung	Lorazepam	Psychotherapie

Tabelle 1: Symptomatische Therapie der ALS -typischen Komplikationen.

(Miller, Rosenberg et al. 1999, Borasio and Miller 2001, Lo Coco, Marchese et al. 2006, Radunović, Mitsumoto et al. 2007, Eisen 2009, Wijesekera and Leigh 2009)

#### 4.1.8. Prognose

Aufgrund des rapiden und irreversiblen Fortschreitens beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung ca. 3-5 Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate 20%. Meist tritt der Tod infolge respiratorischer Insuffizienz (Rowland 1994, Hirano 1996, Ince, Lowe et al. 1998, Rowland 1998, Adamek, Tomik et al. 2002) oder durch Sekundärkomplikationen (z.B. Aspirationspneumonie) ein. Daher sollte die Diagnose so früh wie möglich gestellt werden und andere therapierbare Erkrankungen ausgeschlossen werden.

#### 4.1.9. Diagnostik

Die Diagnose der ALS erfolgt meist klinisch (Brooks, Miller et al. 2000). Zunächst fällt eine Schwäche in den Händen oder den Füßen, eventuell in Verbindung mit einer sichtbaren Atrophie (Eisen and Kuwabara 2012), auf. Das für die ALS typische „split hand Syndrom“ (siehe Abbildung 4) betrifft die Thenarmuskulatur und den ersten M. interosseus dorsalis, wobei die Hypothenarmuskulatur ausgespart bleibt (Eisen 2009). Hyperreflexie sowie Muskelfaszikulationen und Bulbärzeichen geben außerdem Hinweise auf die Erkrankung; stark pathognomonisch sind Fibrillationen der Zunge beim Herausstrecken (Eisen and Shaw 2007).



Abbildung 4: Das 'split hand syndrome' der ALS (Eisen 2009, Eisen and Kuwabara 2012)

Bei den Patienten imponiert eine Atrophie der Thenarmuskulatur sowie des ersten Musculus interosseus dorsalis bei Aussparung der Hypothenarmuskulatur (schwarze Pfeile)

Meist unilateral und unifokal lokalisiert betrifft die Erkrankung zu Beginn vorwiegend die distale Muskulatur der oberen Extremität. Später kommt es zum Überspringen und Ausbreiten der Klinik nach proximal und kontralateral (Ropper, Adams et al. 2009). Selten treten positive Pyramidenbahnzeichen (Babinski-, Oppenheim-, Gordon-Reflex etc.) auf. Zur Diagnosestellung stehen kein spezifischer Test oder

labormedizinischer Marker zur Verfügung, jedoch kann mit Hilfe der El Escorial Kriterien (Brooks, Miller et al. 2000) und diverser Skalen die Diagnose gesichert werden (siehe 6.3.2.). Unabdingbar ist eine gründliche klinisch-neurologische Untersuchung zur Erfassung von Störungen des UMN und LMN sowie eine Reihe elektrophysiologischer, bildgebender und laborchemischer Untersuchungen (Smith 1992), welche dem Ausschluss von raumfordernden, infektiösen, inflammatorischen oder autoimmunen Erkrankungen dienen (Friedrich-Baur-Institut 2009).

### a. Elektromyographie

Die Elektromyographie kann durch Nachweis der Generalisierung und Befall des LMN sowie durch Ausschluss anderer Störungen den Diagnosegrad erhöhen (Wilbourn 1998, de Carvalho, Dengler et al. 2008), typischerweise sind Zeichen der akuten und chronischen Denervierung zu erkennen (siehe Abbildung 5).

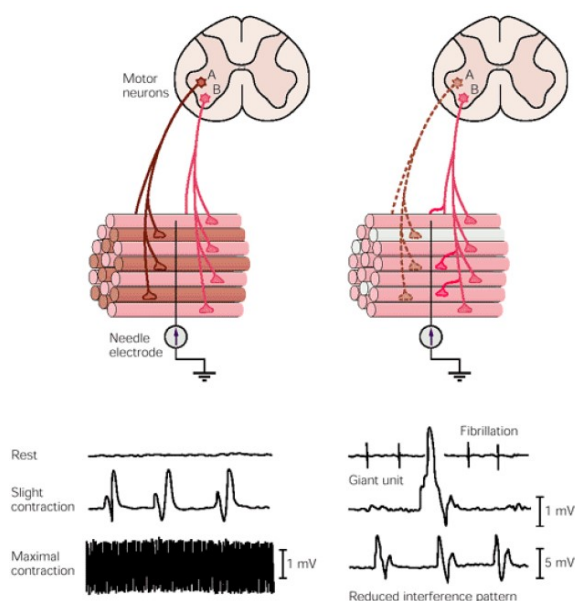


Abbildung 5: Typische elektromyographische Befunde bei gesunden Probanden (links) im Vergleich zu Patienten mit neurogener Muskeldystrophie (rechts) (Kandel and Schwartz 2000)

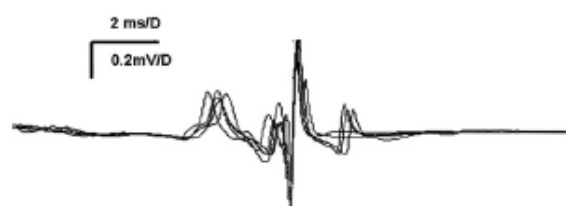


Abbildung 6: Typisches instabiles Potential einer motorischen Einheit bei einem ALS-Patienten bei Nadel-EMG (de Carvalho, Dengler et al. 2008)

Beachte den vermehrten "jiggle" einiger Komponenten des MUP und den Impulsblock der letzten Komponente

Aus dem Untergang der Motoneurone resultiert die Reduktion der willkürlich kontrahierbaren motorischen Einheiten. Die vom degenerierten Motoneuron

versorgten Fasern atrophieren; kompensatorisch werden die zuvor denervierten Fasern simultan reinnerviert. Es imponieren übermäßig große und verlängerte “motor unit potentials” (MUP). Spontanentladungen der Axone der gesunden Motoneurone treten in Ruhe auf, sodass vermehrt Faszikulationen registriert werden (de Carvalho, Turkman et al. 2014). Dem entgegen ist das Interferenzmuster bei maximaler Kontraktion gelichtet (Kandel and Schwartz 2000) (siehe Abbildung 6).

### **b. Nervenleitgeschwindigkeit**

Die elektroneurographische Untersuchung dient vorrangig der Ausschlussdiagnostik axonaler oder demyelinisierender Neuropathien, anderer pathologischer Prozesse der motorischen Endplatte bzw. des Muskels selbst mit Leitungsblock (de Carvalho and Swash 2000), v.a. aber des LMN (de Carvalho, Dengler et al. 2008). So sollte die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) normal bzw. nur minimal verringert sein (Cornblath, Kuncl et al. 1992, de Carvalho and Swash 2000).

### **c. Bildgebung**

Auch die radiologische Diagnostik hat den Ausschluss ALS-ähnlicher Syndrome zum Ziel. Computertomographisch lassen sich zentralregionale, frontale und insulare Atrophien oder Ventrikeldilatationen visualisieren. Mithilfe der MRT kann aufgrund des hohen Weichteilkontrastes die Diagnose gestützt, jedoch nicht gesichert werden. Hyperintense Strukturen im Gyrus praecentralis bzw. im CST werden als morphologisches Korrelat der UMN-Degeneration angesehen; Atrophien im Bereich der Basalganglien und Hippocampus sind ebenfalls bekannt (Goodin, Rowley et al. 1988, Bede and Hardiman 2014).

Feinstrukturelle bzw. funktionelle Veränderungen (Stoffwechselvorgänge, Durchblutungsparameter) können in vivo durch Untersuchungen wie Elektroenzephalographie (EEG), Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT), SEP, MRT, funktionelles MRT (fMRT) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst werden. Somit lassen sich die durch ALS verursachten Störungen der kortikalen Funktionalität darstellen. Es ist bisher unklar, ob sich die Motoneurondegeneration funktionell auf die sensorische Repräsentation auswirkt. In der MEG werden hochauflösende räumliche und zeitliche Modi kombiniert, sodass dieser Ansatz vielversprechend ist.

## 4.2. Magnetenzecephalographie

### 4.2.1. Allgemeine Funktionsweise

Die MEG ist eine nichtinvasive neurophysiologische Untersuchungsmethode, bei der magnetische Felder, welche durch elektrische Ströme infolge neuronaler Aktivität des Gehirns entstehen, dargestellt und aufgezeichnet werden (Hämäläinen, Hari et al. 1993, Orrison 1995); sie läuft ohne Strahlenbelastung ab (Lopes da Silva 2004). Die zugrundeliegende elektrische Aktivität von Neuronenverbänden kann aufgezeichnet und aktive Kortexareale lokalisiert werden, so sind sensibel, akustisch und optisch evozierte Felder darstellbar (Ereignis korrelierte Felder, EKF) (Hämäläinen, Hari et al. 1993). Ein weiterer Vorteil der MEG ist die extrem hohe zeitliche Auflösung. Physiologische Signale können in der Größenordnung von Millisekunden erfasst werden, wodurch zerebrale informationsverarbeitende Prozesse aufgezeichnet werden können (Orrison 1995). Die räumlichen Abbildungsmuster elektrischer und magnetischer Felder unterscheiden sich jedoch: die Feldlinien und die Vektoren stehen im rechten Winkel zueinander. Daher können mit dem MEG nur tangentielle Quellen wie beispielsweise die Area 3b erfasst werden, wogegen die EEG sowohl radiale (Area 1 und 2 nach Brodmann) als auch tangentielle Ströme misst (Lounasmaa, Hämäläinen et al. 1996).

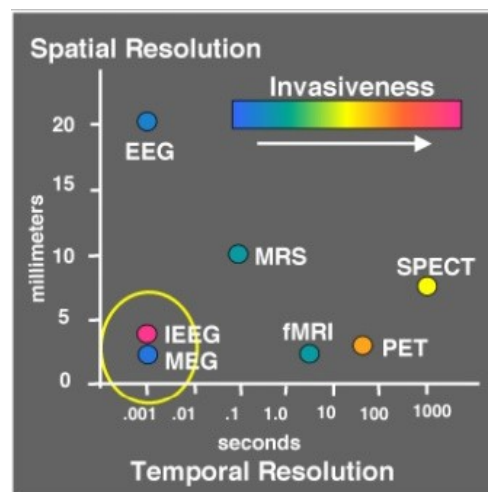


Abbildung 7: Räumliches und Zeitliches Auflösungsvermögen verschiedener elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren (Massachusetts Institute of Technology 2012)

### 4.2.2. Neurophysiologische Grundlagen

Aus den zerebral ablaufenden elektrophysiologischen Ereignissen resultieren Stromflüsse, welche zur Entstehung biomagnetischer Felder führen (Orrison 1995).

Mithilfe der MEG können diese Felder an verschiedenen Stellen außerhalb des Kopfes registriert werden und somit bei bekannter Geometrie die ursprünglichen zerebralen Stromquellen und die aktivierte neuronale Region lokalisiert werden (Hämäläinen, Hari et al. 1993).

### a. Neuronale Ereignisse

An der Entstehung extrakranieller magnetischer Signale infolge von Ionenströmen auf zellulärer Ebene sind zwei Arten von neuronalen Prozessen beteiligt: einerseits Ströme infolge der Entstehung eines Aktionspotentials und andererseits diese an den postsynaptischen Membranen der exzitatorischen Synapsen (Lopes da Silva 2004). Das postsynaptische Potential, welches hauptsächlich an der Genese des Feldpotentials beteiligt ist, entsteht infolge Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter und deren Bindung an postsynaptischen Rezeptoren, was zu einer erhöhten Permeabilität der postsynaptischen Membran für Natrium- und Kaliumionen führt (Orrison 1995). Infolge des Einstroms dieser Kationen resultiert ein primärer intrazellulärer Strom, welcher wiederum einen sekundären transmembranen „Verdrängungsstromfluss“ entlang der Dendriten zur Folge hat. Somit verschieben sich die Natriumionen in den Extrazellulärbereich, was in extrazellulären Volumenströmen resultiert (Hämäläinen, Hari et al. 1993). Diese verlaufen entgegen der Richtung der intrazellulären Ströme, wobei die Ladung den gleichen Betrag hat. Den Ort des Eintritts positiver Ladungsträger nennt man Senke (sink), den Ort des Austritts Quelle (source)(Lopes da Silva 2004). Da Ströme immer von der Quelle zur Senke fließen, resultiert ein geschlossener Stromkreis. Inhibitorische postsynaptische Potentiale sind eher zu vernachlässigen, da die fließenden Ströme sehr viel schwächer sind.

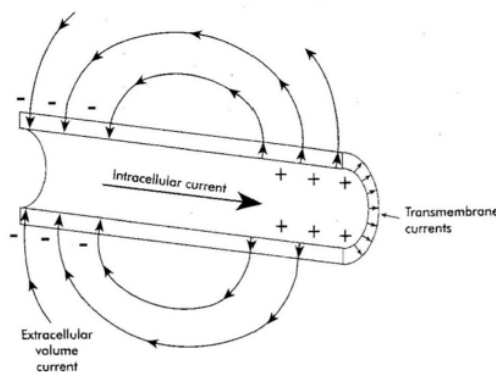


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Stromflüsse und deren Richtungen während des Postsynaptischen Potentials innerhalb und außerhalb des Dendriten (Orrison 1995)

Inwieweit das extrakraniell messbare Feld intra- und extrazellulär Ströme widerspiegelt, hängt vom örtlichen und zeitlichen Auftreten der Ströme sowie der Geometrie und der elektrischen Leitfähigkeit des Kopfes ab (Orrison 1995). Nach dem Biot-Savart Gesetz erzeugt ein jeder Teil eines Stromes ein Magnetfeld, wodurch das Magnetfeld an sich die Überlagerung der Felder aller zugrunde liegenden Teilströme reflektiert (Orrison 1995). Allerdings ist der Beitrag der Transmembranströme zum extrakraniellen Magnetfeld zu vernachlässigen, da diese radial symmetrisch orientiert sind und sich so die Magnetfelder gegenseitig aufheben (Swinney and Wikswo 1980). Das Modell eines Equivalent current Dipoles (ECD) beschreibt z.B. intrazelluläre Ströme von Zellen in einem sehr kleinen Volumen (wenige zehntausend Zellen), von dem in der Modellnäherung abstrahiert werden kann: Solch ein Dipol ist als ein geradliniger Stromfluss zwischen positiver und negativer Ladung sowie den zugehörigen Rückflüssen in einem leitenden Medium definiert (Orrison 1995).

Die exakte Konfiguration und spatiale Orientierung der Ströme ist abhängig von der Synapsenart und deren Lage zum Dendriten (siehe Abbildung 9). Liegt die Synapse peripher des Soma, so ist der dipolare Strom zum Soma hin gerichtet (siehe B Abbildung 9). Ein Dipol, welcher infolge der räumlich oder zeitlich summierten Ionenströme entsteht, repräsentiert hierbei also die postsynaptische synchrone Aktivität mehrerer tausender in einem räumlichen Bereich weniger Millimeter liegender Neurone. Dieser neuronale Dipol generiert das extrakraniell messbare Feld (Orrison 1995).

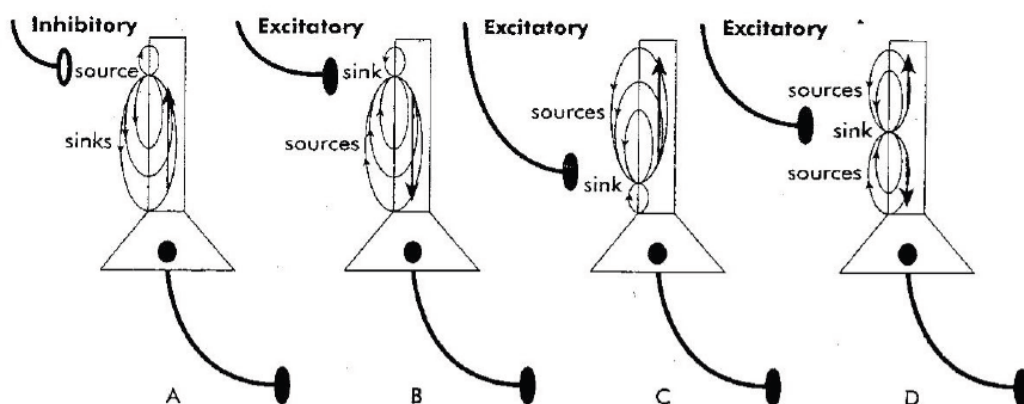


Abbildung 9: Dipolcharakteristika in Abhängigkeit der Synapsenart und Dendritenlage (Orrison 1995)



Die Aktionspotentiale, welche aus der vorangehenden Depolarisations- und der nachfolgenden Repolarisationsphase bestehen, generieren meist keine magnetisch messbaren Felder, da nur selten eine ausreichend simultane Aktivität der Axone entsteht. Dennoch ist die Rolle der Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotentiale insofern von Bedeutung, da hierdurch erst das exzitatorische postsynaptische Potential an den apikalen Dendriten entsteht.

### b. Spatale Orientierung der zerebralen Zellen

Wichtig ist die räumliche Orientierung der Zellen: nur tangential (parallel) zur kugelförmigen Kopfoberfläche angeordnete Ströme erzeugen ein externes Magnetfeld (C in Abbildung 10); Zellen welche senkrecht zur Schädeloberfläche stehen generieren dies nicht (A in Abbildung 10). Sind die Zellen wie in B angeordnet, haben sie radiale und tangentielle Stromkomponenten.

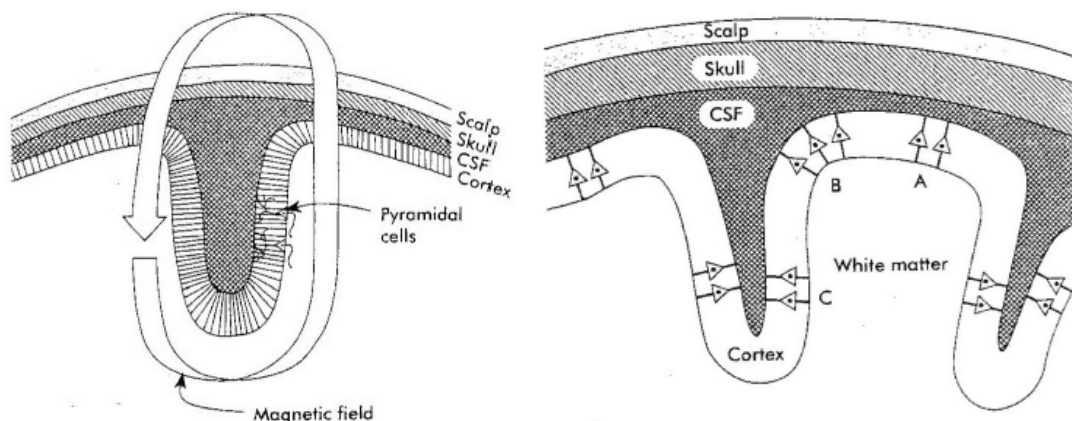


Abbildung 10: Detektionsfähigkeit der extrakraniellen Magnetfelder in Abhängigkeit der räumlichen Orientierung der Neurone. (Orrison 1995)

Die Neurone in den Seitenwänden der Sulci (C) sind tangential angeordnet; an der Kopfoberfläche existieren messbare radiale Magnetfeldkomponenten (durch die tangentielle Komponente des Primärstromes). Im Gegensatz dazu sind am Sulcusgrund (A) bzw. auf dem Kamm vor allem radiale Dipole messbar.

**Scalp = Kopfschwarte, Skull = Kalotte, CSF = Liquor, Cortex = Kortex.**

### 4.2.3. Signalmessung

Die durch die kortikalen Ströme generierten neuromagnetischen Signale liegen im Bereich weniger Pico- bis Femtotesla ( $10^{-12}$  bis  $10^{-15}$  Tesla), also acht bis elf Größenordnungen kleiner als die Feldstärken der natürlichen Umgebung (Orrison 1995). Die Messung ist durch Umgebungseinflüsse (Mobiltelefone, Autos oder elektrische Geräte) sehr störanfällig. Daher ist sowohl die Anwendung hochsensibler Messsysteme mit speziellen Sensoren als auch eine magnetische Abschirmung der

Messkammern zur Suppression der Umgebungsfelder und somit dem indirekten Hervorheben der schwachen Signale vom Hintergrundrauschen notwendig.

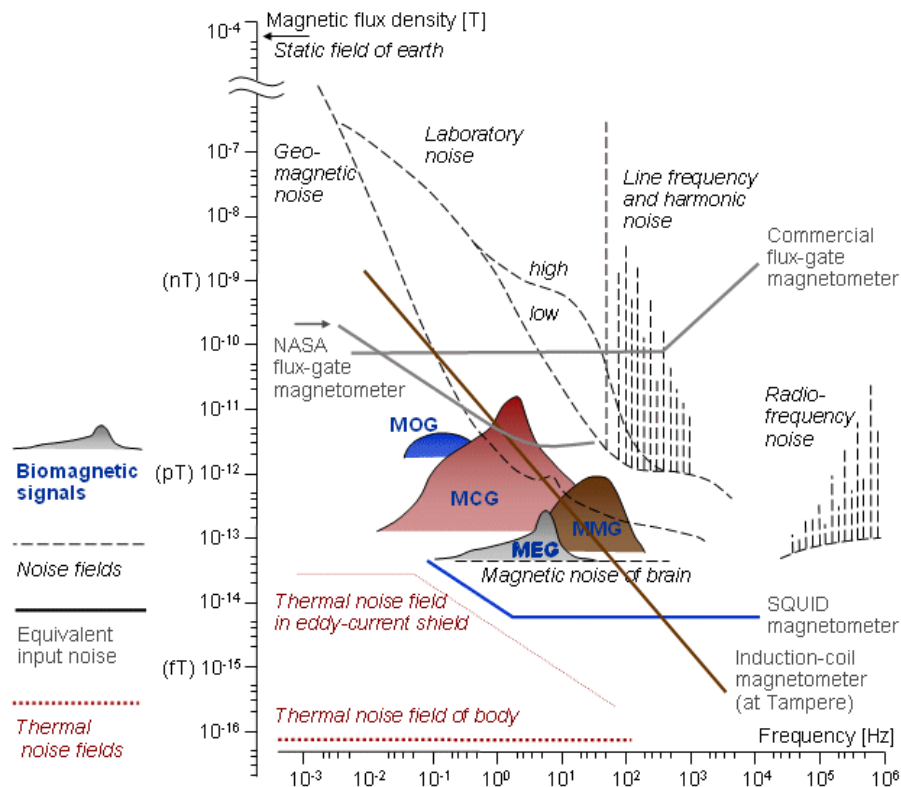


Abbildung 11: Größenordnungen und Quellen biomagnetischer Signale (Bioelectromagnetism Portal 2012)

### a. Magnetometer und Gradiometer

Infolge der neuromagnetischen Felder kommt es zur Induktion von Strom in den Schleifen der supraleitenden Detektionsspulen, welche als Magnetometer bezeichnet werden und mit sogenannten „superconducting quantum interference devices“ (SQUIDs) verbunden sind. Somit kann die Größe der Magnetfelder ermittelt werden. Das bei der Messung nötige Unterdrücken des natürlichen Hintergrundrauschens wird durch magnetisch abgeschirmte Untersuchungsräume erreicht (Fagaly 1990). Andererseits werden sogenannte „Gradiometer“ zur Isolation der neuromagnetischen Signale verwendet. Diese bestehen aus zwei gegenläufig gewundenen und seriell geschalteten Drahtspulen und detektieren die räumliche Differenz, das heißt die Messung des Magnetfeldes und dessen Abnahme über die Distanz (Hämäläinen, Hari et al. 1993, Vrba 2013). Somit können sowohl Signale in der Umgebung des Detektionssystems hervorgehoben als auch neuromagnetische, inhomogene Signale aus dem Kortex isoliert und entferntere aber stärkere Rauschquellen vernachlässigt werden.

## b. SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device)

Die Detektionsschleifen sind meist mit speziellen Verstärkern ausgestattet, welche bereits im Messgerät enthalten sind, den SQUIDs. Diese supraleitenden und dadurch hochsensitiven Detektoren erzeugen eine Spannung in der nachgeschalteten Einkoppelspule (Fagaly 1990). Das Gerät besteht aus folgenden Komponenten:

- Antennenspulen, welche Änderungen im externen Magnetfeld erkennen und diese in einen elektrischen Abschirmstrom transformieren
- Einkoppelspulen, die den resultierenden Strom in einen magnetischen Fluss transformieren
- einem SQUID-Sensor, der die Messungen extrem kleiner Variationen im magnetischen Fluss ermöglicht
- einer Steuerelektronik.

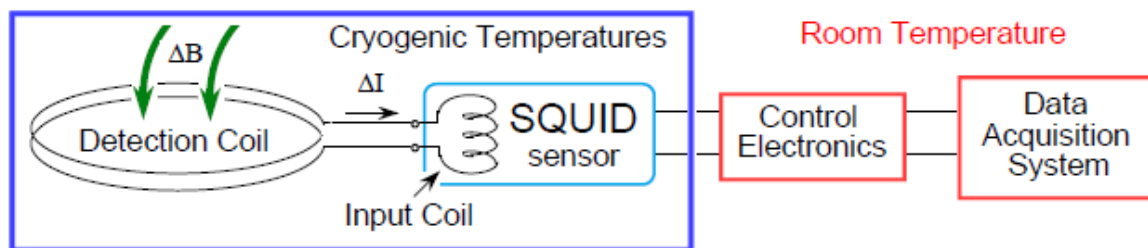


Abbildung 12: Blockdiagramm eines SQUID-Messgeräts (Fagaly 1990)

Die supraleitenden Eigenschaften werden durch Kühlung auf 4° Kelvin erreicht; als Kühlmedium dient flüssiges Helium. Bereits minimale Magnetfelder bzw. langsame und kleinste Änderungen der Magnetfeldstärke werden von den SQUIDs registriert (Hämäläinen, Hari et al. 1993) und führen zu signifikanten Änderungen des Stromflusses in der Induktionsschleife. Die Signale werden dann mit minimalem elektrischem Widerstand weitergeleitet. Die Antennenspulen, welche ebenfalls supraleitend sind, befinden sich dicht über dem Kopf des Probanden, also im unteren Bereich des Kryostaten (Orrison 1995). Da SQUIDs sowohl für Gleichfelder als auch für Änderungen der Feldstärke sensibel sind, werden während der Messungen bestimmte Filter angewandt, um die sich ändernden Felder besser darstellen zu können. Moderne MEGs sind mit etwa 300 Kanälen (102 Magnetometer, 204 Gradiometer) ausgerüstet und ermöglichen somit die Messung der oberflächlichen und tiefen Magnetfelder des Gehirns (Götz, 2007, Karlowsky, 1999, Thomann, 2004).

#### **4.2.4. Auswertung der Signale**

##### **a. Anwendung mathematischer Modelle**

Die Implementierung mathematischer Modelle ermöglicht die Auswertung der registrierten Signale. Unter der Bedingung, dass die Magnetfelder durch dipol-ähnliche Neuronenströme erzeugt wurden und dass die Schädelform der einer leitfähigen Kugel gleicht, können Rückschlüsse auf räumliche Lokalisation und Orientierung der aktiven Neuronenströme gezogen werden.

##### **b. Magnetic Source Imaging**

Durch Projektion der Signale auf das Bild einer MRT kann eine noch genauere spatiale Auflösung erfolgen und die Beziehung zwischen Struktur und Funktion einzelner Hirnregionen graphisch dargestellt werden. Veränderungen der Hirnaktivität wie z.B. slow waves im  $\delta$ -Frequenzspektrumbereich (0,1 bis <4 Hertz) können sowohl via EEG als auch durch die MEG detektiert werden. Anschließend kann mithilfe eines ECD -Modells und durch Berechnung von Dipoldichten in verschiedenen kortikalen Regionen die Lokalisation der zugrunde liegenden Pyramidenzellen bestimmt werden (Leirer, Wienbruch et al. 2011). So sind pathologische Prozesse, zerebrale Dysfunktionen im Rahmen von Metabolismus- bzw. Perfusionsstörungen sowie Deafferenzierungen neuronaler Netzwerke mit hohen Dichten fokaler Generatoren der slow waves assoziiert (Vieth, Kober et al. 1996, Baayen, de Jongh et al. 2003). Insgesamt ist das Auftreten der Slow-wave-Aktivität nicht per se pathologisch; die Menge und somit Dichte ändert sich allerdings in Abhängigkeit mit dem Alter. Eine pathologisch erhöhte Aktivität kann nur in Kombination mit altersgematchten Kontrollen konstatiert werden (Karlowsky 1999).

#### **4.2.5. Anwendungsgebiete der Magnetenzephalographie**

Die klinische Anwendung der MEG ist noch sehr eingeschränkt. Typisch ist der Einsatz zur Lokalisation epileptischer Aktivität anstelle der bisher üblichen Tiefenelektroden. Da jedoch nur die interiktale Aktivität beurteilt werden kann, erfolgt eine Patientenselektion, welche häufig Spikes interiktal aufweisen. So konnte magnetenzephalographisch eine präzisere Lokalisation der epileptogenen Zonen bei Temporallappenepilepsie als in der EEG gezeigt werden (Ebersole 1997). Auch die präoperative Planung und Kartierung mittels Magnetic source imaging zur

Primärprävention postoperativer neurologischer Defizite gehört zum Anwendungsgebiet. Patienten mit neuropathologischen Beschwerden (posttraumatische, psychiatrische oder epileptische Erkrankungen) präsentieren häufig im  $\delta$  (0,1-4 Hz) und  $\theta$ -Bereich (4-7 Hz) gelegene niederfrequente Aktivität (Orrison 1995). Diese sogenannte abnormale niederfrequente magnetische Aktivität kann mittels MEG visualisiert und charakterisiert werden; allerdings liegt das spatiale Auflösungsvermögen hier nur im Zentimeterbereich. Zusätzlich sei auf die Objektivierung subjektiver Beschwerden (z.B. Tinnitus) (Hoke 1990) als auch die Erforschung abnormer Informationsverarbeitung, wie sie beispielsweise bei psychiatrischen Erkrankungen oder Multipler Sklerose (Karhu, Hari et al. 1992, Kassubek, Sörös et al. 1999) auftritt, verwiesen.

#### **4.2.6. Vergleich Elektro- und Magnetenzephalographie**

Sowohl EEG als auch MEG sind in der heutigen Medizin wichtige neurophysiologische Untersuchungsmethoden; sie sind weder invasiv noch mit Strahlenbelastung verbunden. Durch die hohe temporale Auflösung können die informationsverarbeitenden Prozesse in Echtzeit abgebildet werden, jedoch gibt es Unterschiede in den Anwendungsmöglichkeiten und Auflösungen. Wie die Hirnstromkurven der EEG zeigen die durch die MEG gemessenen Signale einen wellenförmigen Verlauf der Abtragung der Signalstärke über die Zeit (Hämäläinen, Hari et al. 1993). Das EEG ist zwar finanziell günstiger in Anschaffung und Haltung sowie unkomplizierter zu bedienen, jedoch kann der Generator im MEG wesentlich genauer lokalisiert und somit besser identifiziert werden. Infolge einer geringeren Verzerrung der Signale im Gewebe ermöglicht die MEG eine höhere spatiale und temporale Auflösung (Lounasmaa, Hämäläinen et al. 1996, Kassubek, Sörös et al. 1999). Allerdings lassen sich mit dieser Methode wie bereits erwähnt Magnetfelder durch tangentielle Quellen darstellen; die dazugehörigen Dipole entstehen in den Wänden der Sulci.

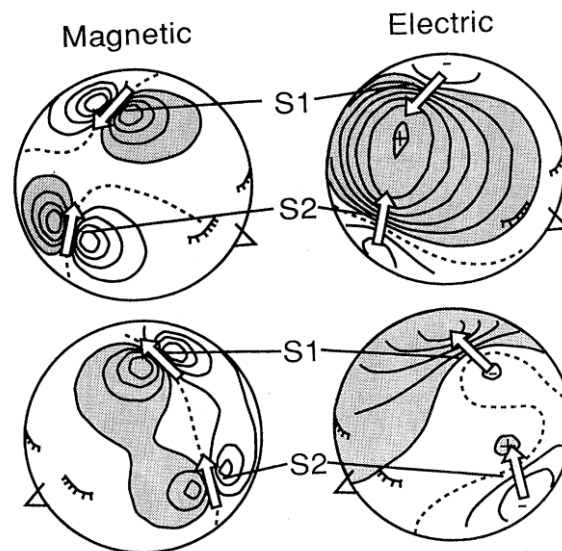


Abbildung 13: Entstehung elektrischer und magnetischer Felder aufgrund der neuronalen Aktivität im Primär- und Sekundär-Somatosensorischen Kortex (S 1 und S 2) nach linksseitiger N. peroneus Stimulation (Hämäläinen, Hari et al. 1993)

Das EEG erfasst senkrecht zur Schädeloberfläche stehende, also radiale Dipole sowie solche, die nahe der Oberfläche liegen (Rose & Ducla-Soares, 1990). Im EEG lassen sich auch Quellen im Hirnstamm erkennen, während die MEG aufgrund der raschen Verkleinerung magnetischer Signale mit dem Abstand zur Quelle eher für kortikale Signale sensitiv ist (Forss et al., 1995). Zudem können bei großer Unsicherheit bezüglich der räumlichen Orientierung und Anzahl der Quellen infolge des inversen Problems zusätzliche metabolische und funktionelle Methoden verwandt werden. Da motorische Abläufe infolge der Muskelkontraktion stark artefaktbehaftet sind, lassen sich vorwiegend Prozesse der somatosensorischen Informationsverarbeitung und Integration via MEG darstellen.

#### **4.2.7. Technische Daten des Magnetenzephalographen im Biomagnetischen Zentrum Jena**

306 Gleichstrom- SQUID- Sensoren, jeweils Triple-Sensor- Elemente mit einem Magnetometer und zwei orthogonalen planaren Gradiometern (Basislänge 2,7 cm) sowie zusätzliche EEG-Kanäle sind in dem Gerät der Firma Elekta Neuromag® beinhaltet (Elekta 2005). Ein Datenerfassungssystem sammelt die Daten und leitet sie an das Echtzeit- Computersystem weiter. Außerdem steuert es die Elektronik für MEG und EEG, die Triggersignale und die Datenerfassung. Zwei UNIX- Workstations für die Steuerung der Messung, die Erfassung und die Analyse der MEG- Daten sind an dieses System angeschlossen. Die Datenerfassungssoftware besteht aus verschiedenen Softwaremodulen, welche auf einer Workstation und dem

Echtzeitrechner laufen. Darunter befindet sich ein Modul zur Rohdatenanzeige, Echtzeitmittelung und Online- Mittelungsanzeige, ein Kopfdigitalisierungsserver, der mit dem 3D-Digitizer kommuniziert, sowie Module für das Handling der Head-position-indicator (HPI) - Daten und die Positionsbestimmung (Elekta 2005).

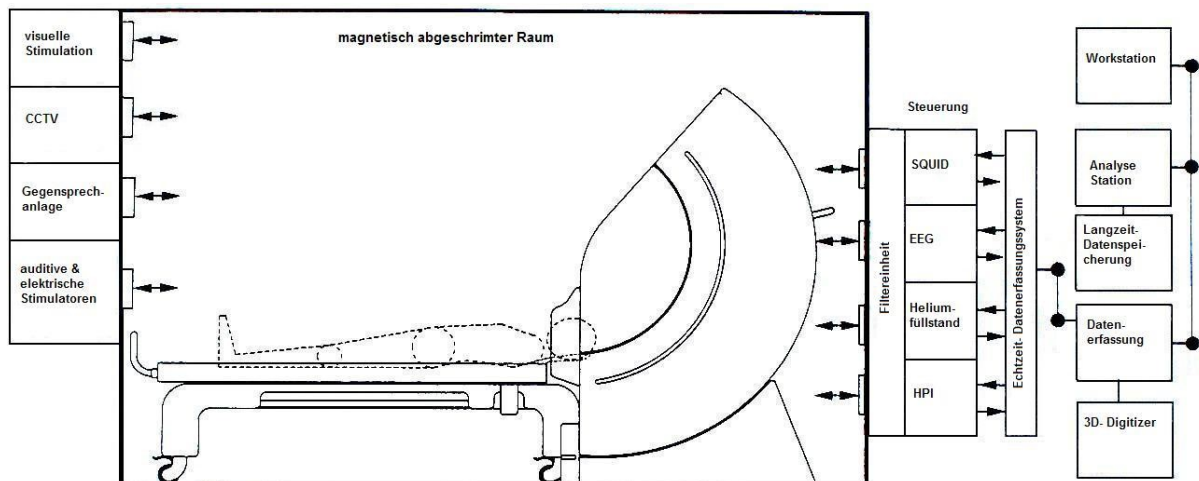


Abbildung 14: Elekta Neuromag® Systemblockdiagramm (Elekta 2005)

### 4.3. Somatosensorik

Bei ALS-Patienten sind histopathologische Veränderungen der Areale der sensorischen Kortizes, welche direkte Faserverbindungen mit dem motorischen Kortex aufweisen, bekannt. Es ergibt sich der Verdacht, dass Areale, welche mit der somatosensorischen Informationsverarbeitung und sensomotorischen Integration assoziiert sind, auch von der Erkrankung betroffen sind.

#### 4.3.1. Afferente Leitungsbahnen

Folgende Bahnsysteme führen die peripheren neuronalen Reize dem kontralateralen Kortex zu:

- Vorderseitenstrangsystem (Thermo- und Nozizeption)
- Hinterstrang- bzw. Lemniskussystem (epikritische Sensibilität, Propriozeption)

Den Verlauf des Lemniskussystems von der spinalen bis zur kortikalen Ebene wird in Abbildung 15 dargestellt. Sowohl in den Hintersträngen als auch in den thalamischen Kernen lässt sich eine somatotope Anordnung erkennen (Zilles and Rehkämper 1994, Lippert 2006, Squire 2008). Vom Venterobasalkern (VB) ziehen Axone zum primärsensorischen (S1) und sekundärsensorischen Kortex (S2). Der S2 ist an der

Oberkante der Fissura Sylvii lokalisiert (siehe Abbildung 16) und ist anatomisch zwar kleiner als S1, erhält jedoch bilateralen Input über thalamofugale Bahnen sowie über axonale Fasern von S1 (Frackowiak 1997, Squire 2003).

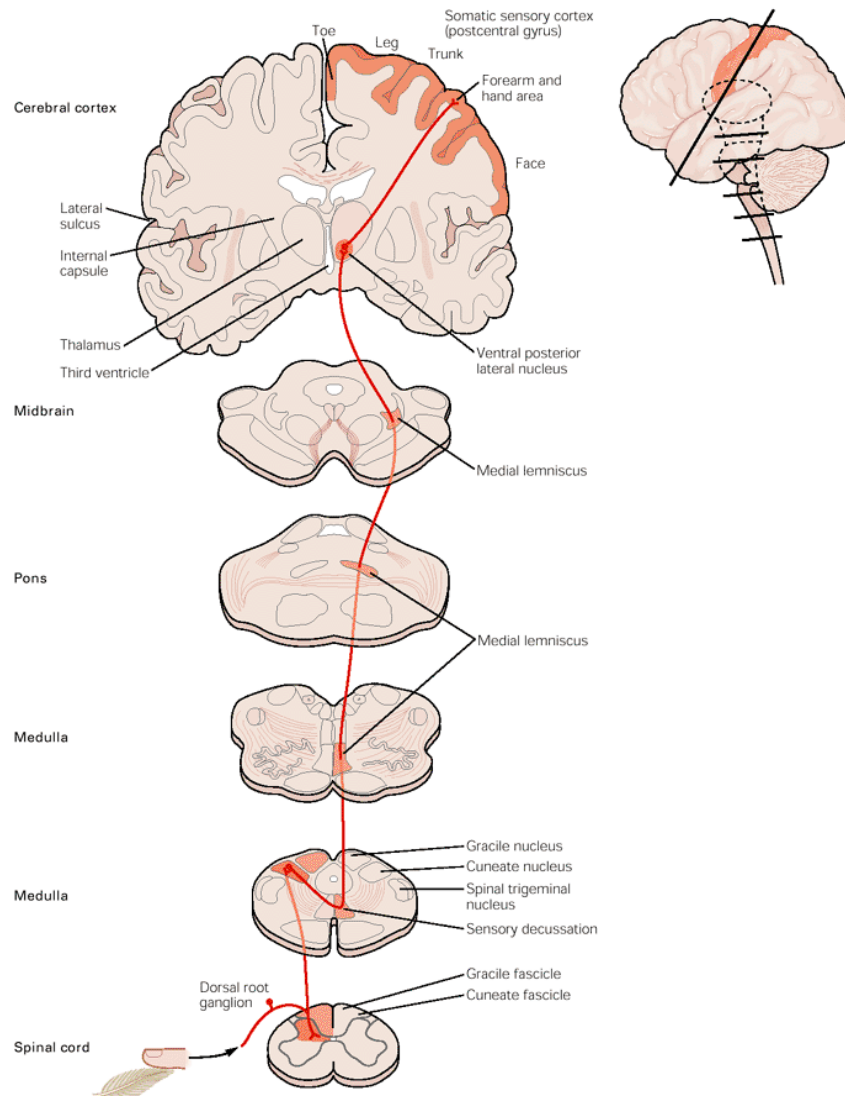


Abbildung 15: Verlauf der somatosensorischen Bahn im lemniskalen System (Kandel and Schwartz 2000)

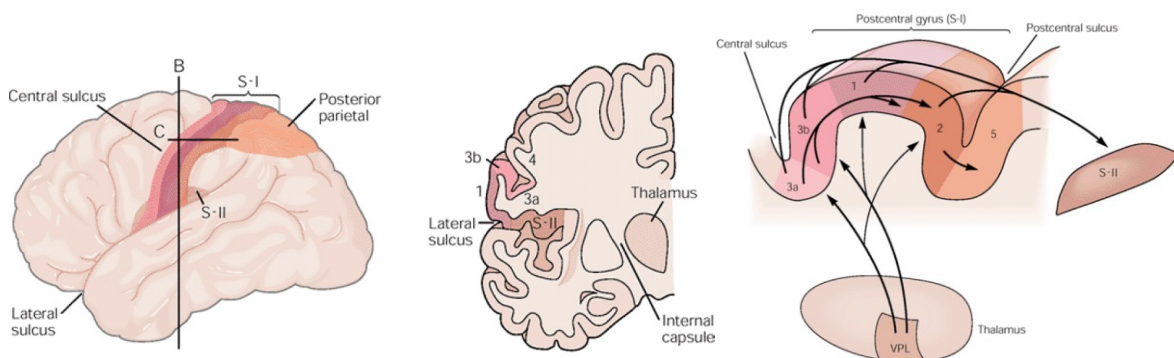


Abbildung 16: Lage und Anatomie des S1 und S2 (links), im Koronarschnitt (Mitte) und auf dem Gyrus postcentralis (rechts) sowie deren Projektionen (Kandel and Schwartz 2000)



#### 4.3.2. Informationsverarbeitung in den somatosensorischen kortikalen Neuronen

Im somatosensorischen Kortex bestimmen folgende Grundprinzipien die Prozessierung von Informationen:

- a) Eine Hemisphäre erhält die Information der kontralateralen Seite (gekreuzte Verarbeitung). Zudem existieren unspezifische, bilateral verlaufende Projektionen über Kerne des Truncus cerebri und des medialen Thalamus.
- b) S1 zeichnet sich durch eine extrem ausgeprägte und genaue somatotope Gliederung aus. Da S1 für alle Leistungen mit gutem temporalem und spatialem Reizdiskriminierungsvermögen verantwortlich ist, werden Areale mit hoher Innervationsdichte überproportional groß repräsentiert (siehe
- c) Abbildung 17). Diese Somatotopie zeigt eine interindividuelle Varianz sowie eine kortikale Plastizität durch zunehmende Benutzung oder Nichtgebrauch (Merzenich, Nelson et al. 1984, Kaas 1991).

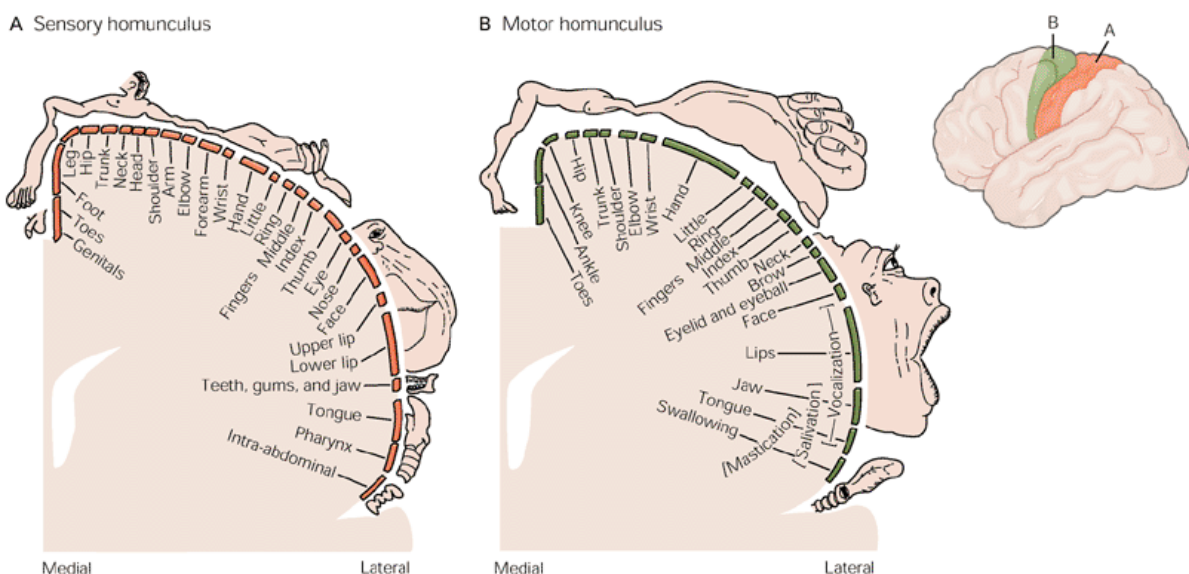


Abbildung 17: Sensorischer und motorischer Homunculus mit den zugehörigen Kortexarealen (Kandel and Schwartz 2000)

- d) Die Pyramidenzellen bilden mit ihren Dendriten, welche verantwortlich für die detektierbaren Spannungsänderungen sind und sich in den oberen Schichten befinden, die Kolumnen. Diese sind orts- und rezeptorspezifisch und ebenfalls somatotop gegliedert (Kandel and Schwartz 2000). Die eingehenden Informationen werden über verschiedene Parameter der ursprünglichen Reize

im Kortex dargestellt; diese „Eigenschaftsextraktion“ ermöglicht eine Kodierung von Reizgeschwindigkeit und -richtung sowie eine Kontrastverschärfung. Nur bestimmte Charakteristika des peripheren Reizes werden herausgehoben (Karlowsky 1999). Faserzüge vom S1 ziehen zum Motorkortex, zum kontralateralen S1 und S2, den parietalen Assoziationsfeldern, dem Thalamus, den Hinterstrangkernen und der Medulla spinalis (siehe Abbildung 16). Diese Fasern fungieren als efferente Steuerung des afferenten Informationsflusses.

- e) Neben der typischen horizontalen Sechsschichtung der Laminae im Kortex findet auch eine vertikale Organisation statt: Neuronenkolumnen mit mehreren tausend Zellen sind morphologisches Korrelat der vertikalen Vorzugsrichtung des Dendritenbaums der Pyramidenzellen einerseits und andererseits der eingeschränkten horizontalen Ausbreitung der afferenten Endigungsgebiete des VB (Matthews 2001, Schmidt, Lang et al. 2005). Signalleitende Axone aus dem VB bilden mit den Pyramidenzellen Synapsen, enden also in Lamina IV.

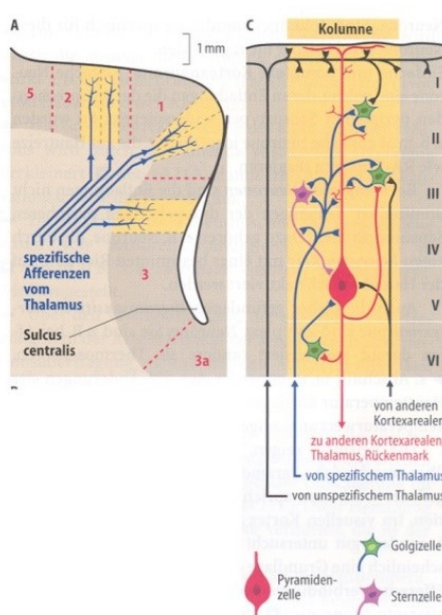


Abbildung 18: Kolumnenanordnung von Kortexneuronen im vertikalen Längsschnitt durch den Gyrus postcentralis sowie schematisierte Darstellung des Kolumnenkonzeptes als Funktionselement des Kortex (Schmidt, Lang et al. 2005)

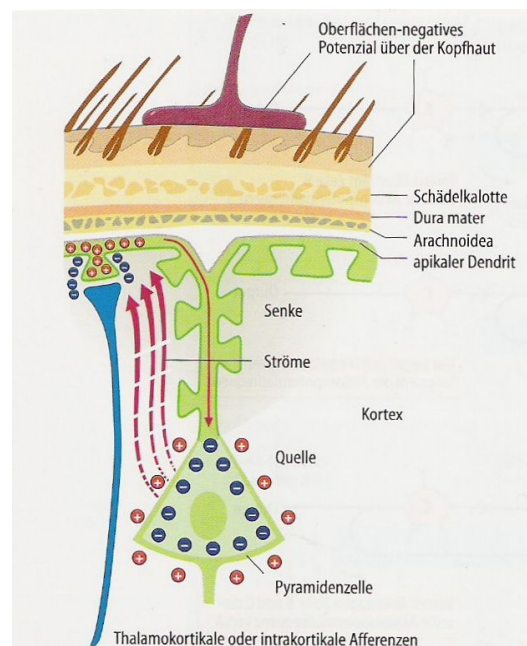


Abbildung 19: Entstehung eines neuronalen radialen Dipols am Beispiel einer Pyramidenzelle (Birbaumer and Schmidt 2006)

### 4.3.3. Evozierte Potentiale

Um die Funktionstüchtigkeit, Leitfähigkeit und Integrität des peripheren und zentralen Nervensystems zu testen und gleichzeitig räumliche und zeitliche Informationen über die Signalverarbeitung zu erhalten, besteht die Möglichkeit der Arbeit mit evozierten Potentialen bzw. den resultierenden magnetischen Feldern. Dabei werden periphere sensorische Reize gesetzt und die folgenden kortikalen Antworten, welche als kurze Veränderungen in der gleichmäßigen Oszillation imponieren, registriert (Delank and Gehlen 2006). Diese Welle oder Folge elektrischer Aktivität, welche mit dem sensorischen Stimulus in einer festen zeitlichen Beziehung steht, wird als „Event-related-potential“ (ERP) bezeichnet (Schramm 1985). Da die Potentiale eines einzelnen Stimulus sehr klein sind und vom Hintergrundrauschen kaum zu unterscheiden sind, können diese durch Reizwiederholung summiert und dargestellt werden.

Anhand Form, Latenz und Amplitude der Signale wird die Beurteilung der Leitfähigkeit der einzelnen funktionellen Systeme möglich (siehe Tabelle 2). Je nach Reizmodalität werden akustische, visuelle, motorische und somatosensibel evozierte Potentiale unterschieden, wobei einzelne Abschnitte der evozierten kortikalen Antwort für jede Sinnesmodalität spezifisch und besonders aussagekräftig sind (Delank and Gehlen 2006).

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>a) Objektivierung von Sensibilitätsstörungen</li><li>b) Nachweis latenter Störungen im afferenten System („Funktionsdiagnostik“)</li><li>c) Topographische Zuordnung einer Läsion („Lokalisations- bzw. Etagediagnostik“)</li><li>d) Nachweis psychogener Sensibilitätsstörungen</li><li>e) Anwendung in Gutachtenfragen</li></ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelle 2: Bedeutung der Somatosensorisch evozierten Potentiale (Jörg 1997)

Abhängig von der Epoche post stimulationem oder dem angenommenen Entstehungsort (spinal, subkortikal, kortikal) ergeben sich die Untereinteilungen. Bezüglich der kortikalen EPs wird zwischen Primär- und Sekundärantwort differenziert, wobei erstere sich auf 100 ms post stimulationem beschränkt und über dem kontralateralen S1 registriert werden kann. Die Sekundärantwort ist diffuser verteilt und wird auch als „late components“ bezeichnet; hierbei werden auch die 100 ms hinausgehenden Komponenten dazugerechnet (Jörg 1997).

Die Polarität (N für negativ, P für positiv) und die Gipfellatenz (in ms) der Potentialgipfel werden mit einer Buchstaben-Ziffern-Kombination bezeichnet, wobei Komponenten mit der Polarität negativ nach oben dargestellt werden. Eine negative Deflektion, welche 20 ms nach Reizapplizierung auftritt, heißt somit „N20“.

Bei den SEPs wird ein repetitiver elektrischer Stimulus am Endast eines sensiblen Nerves (N. medianus, N. tibialis) oder ein mechanischer Stimulus (Vibration, Luftdruck) gesetzt und anschließend das Antwortpotential im kontralateralen Gyrus postcentralis aufgezeichnet (Delank and Gehlen 2006). Zwar unterscheiden sich die Amplituden und Latenzen der Signale nach elektrischer und mechanischer Reizapplikation, der Kurvenverlauf ist jedoch ähnlich (Forss, Salmelin et al. 1994, Mertens and Lütkenhöner 2000). Durch Summation und anschließende Mittelung werden die Potenzialschwankungen bildlich dargestellt. Bei dieser Studie wurde der repetitive elektrische Impuls am N. medianus appliziert.

#### **a. Komponenten der Somatosensorisch evozierten Potentiale nach Medianus- und Indexstimulation**

Typischerweise treten kortikale Aktivitäten post stimulationem am N. medianus in folgenden Arealen auf (Forss, Jousmäki et al. 1995, Kawamura, Nakasato et al. 1996, Inui, Wang et al. 2004):

- kontralateraler S1
- kontra- und ipsilateraler S2
- kontralateraler parietoposteriorer Kortex
- präzentraler Gyrus

Die Reizantwort (siehe Abbildung 20) besteht aus den frühen (N20- P35), den mittleren (N55- P65) und den späten Komponenten (P100- P300). Der „Kortikale Primärkomplex“ (N20, P25, P35) bezeichnet den ersten markanten Wellenkomplex und tritt im Bereich des Gyrus postcentralis auf. Er wird von den thalamokortikalen Bahnen und S1 generiert (Hashimoto et al. 2001), wobei N20 den exzitatorischen thalamischen Input im kontralateralen S1 und somit die Initialerregung der Neurone in der Area 3b nach Brodmann reflektiert (Hari and Forss 1999, Hamada, Hanajima et al. 2007). Die frühen Komponenten zeigen hinsichtlich der Latenzen eine sehr geringe intra- und interindividuelle Schwankungsbreite und sind daher

aussagekräftig. Die anschließenden mittleren Komponenten gehen aus allen obengenannten Kortexarealen hervor (Forss, Jousmäki et al. 1995). 100 ms nach Reizapplizierung tritt kontralateral typischerweise ein „W-förmiger“ Komplex auf, welcher in der Regel jeweils drei negative und positive Deflektionen enthält (Jörg 1977, Kimura, Yamada et al. 1978).

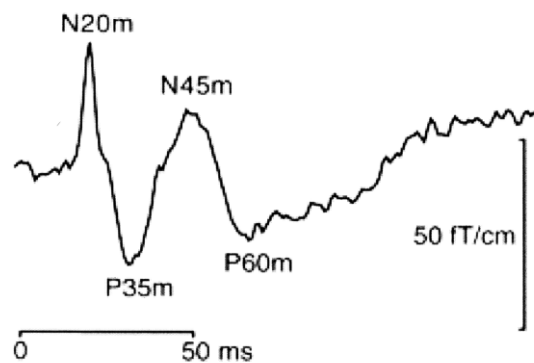


Abbildung 20: Typische Signalkurve eines SEP nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus. (nach Wikström 1996). Charakteristischerweise stellen sich die frühen Komponenten im kontralateralen S1 dar.

Die später auftretenden kontralateralen Deflektionen werden vor allem durch die sensiblen Assoziationsfelder hervorgerufen (Jörg 1997). Die ipsilateralen kortikalen Komponenten der SEP treten niederamplitudiger sowie mit deutlich verzögerter Latenz auf und entstehen möglicherweise infolge der Aktivierung von Assoziationsfeldern über dem Corpus callosum und nicht durch ungekreuzte afferente spinokortikale Bahnen. Sowohl die mechanische Stimulation der Fingerbeere als auch die elektrische Stimulation des N. medianus rufen eine Signalantwort der Area 3b im S1 hervor (Forss, Hari et al. 1994, Mertens and Lütkenhöner 2000).

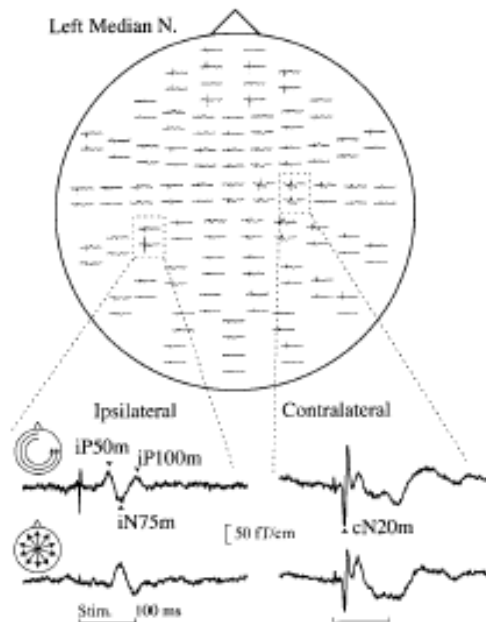


Abbildung 21: Darstellung der ipsilateralen und kontralateralen SEPs nach linksseitiger Medianusstimulation (100ms prae- bis 300 ms post stimulationem).

Es zeigt sich ein typisches triphasisches Muster, wobei die ipsilateralen Antworten niederamplitudiger sind. (Kanno, Nakasato et al. 2003)

Die kortikale Antwort auf taktile Stimulation der Fingerbeere ähnelt derer auf Medianusstimulation, wobei die Latenzen dezent verlängert sind, die erste prominente Deflektion nach 40-50 ms auftritt (M50) und der zugehörige Dipol nach posterior ausgerichtet ist (Pihko, Nevalainen et al. 2009). 30 ms post stimulationem ist zudem eine schwächere kortikale Antwort mit Dipolausrichtung nach anterior zu verzeichnen (P30) (Forss, Salmelin et al. 1994, Pihko, Nevalainen et al. 2009).

## **b. Evozierte Potentiale nach Medianusstimulation im Alter**

Bei der Erforschung neurophysiologischer Alterungsprozesse mittels SEPs nach Medianusstimulation wurden bisher folgende Resultate beschrieben:

- a) Amplitudenerhöhung der P20, N27 und N40 Komponenten (Lüders 1970, Hume, Cant et al. 1982, Stephen, Ranken et al. 2006)
- b) Erhöhte Latenzen einiger somatosensorischer Komponenten (Kazis, Vlaikidis et al. 1983, Adler and Nacimiento 1988) aufgrund der
- c) verlängerten zentralen sensorischen Leitzeit bei älteren Patienten (Erhöhung um 0,3 ms zwischen 50. und 60. Lebensjahr) (Hume, Cant et al. 1982, Streng and Hedderich 1982, Shaw 1992)

Die zentrale sensorische Leitzeit (central conduction time, CCT) ergibt sich aus der Differenz zwischen spinalem und kortikalem Potential. Das spinale Potential wird über dem Dornfortsatz des 7. Halswirbelkörpers (C7) abgeleitet; das kortikale Potential entspricht dem Auftreten der N20-Komponente im sensorischen Kortex. Dem gegenüber stehen einerseits Studien, welche größere Amplituden der späten Komponenten bei älteren Personen aufzeigten (Lüders 1970) bzw. andererseits keine altersabhängigen Veränderungen registrieren konnten (Kazis, Vlaikidis et al. 1983, Huttunen, Wikstrom et al. 1999).

### **c. Somatosensorisch evozierte Potentiale bei ALS**

Zwar ist die ALS definitionsgemäß eine Erkrankung des motorischen Systems, jedoch gibt es zahlreiche Studien zu Sensibilitätsstörungen der Patienten (Davison C 1936, Heidrich, Krause et al. 1982, Bosch, Yamada et al. 1985, Hamada, Hanajima et al. 2007, Hammad, Silva et al. 2007, Iglesias, Sangari et al. 2015). Unterstützend wirken histologische Untersuchungen, welche eine Degeneration großer sensorischer Ganglien (Kawamura, Dyck et al. 1981), der peripheren sensorischen Axone (Dyck, Stevens et al. 1975) und der extramotorischen Bahnen bzw. Nuclei der Medulla spinalis aufdecken (Brownell, Oppenheimer et al. 1970, Averbach and Crocker 1982).

SEPs waren und sind somit Gegenstand klinischer Studien: während einige Autoren Auffälligkeiten beschreiben (Bosch, Yamada et al. 1985, Dasheiff, Drake et al. 1985, Matheson, Harrington et al. 1986), konstatieren andere keine Abnormitäten (Cascino, Ring et al. 1988, de Carvalho and Swash 2000). Bosch et al beobachteten bei insgesamt 57% der MND-Patienten pathologische SEPs, jedoch unterscheidet sich die Inzidenz der ALS (60%) und der progressive Bulbärparalyse (67%) weit von jener der Progressiven Muskelatrophie (25%) (Bosch, Yamada et al. 1985). Eine Korrelation zwischen den SEP-Veränderungen und den klinisch objektivierbaren sensorischen Defiziten bestand nicht. Nach bilateraler Medianusstimulation konnten –ähnlich vorhergehender Studien- v.a. asymmetrische Verzögerungen oder gar Fehlen der späten Komponenten N32 bzw. N60 über den zentralen Elektroden dargestellt werden (Anziska and Cracco 1983, Cosi, Poloni et al. 1984). Weiterhin zeigte sich eine Verlängerung bzw. Fehlen der N19 – mit oder ohne assoziierte Verzögerung der folgenden Peaks. Diese Veränderungen beruhen scheinbar nicht auf einer beeinträchtigten peripheren oder zentralspinalen Leitung, da zuvor sowohl

normale periphere NLG und F-Wellen als auch normale Latenzen der zervikalen Potentiale N13 und P14, welche im Lemniscus medialis generiert werden (Desmedt and Cheron 1982), festgestellt wurden. Die N19 scheint entweder im S1 oder den spezifischen thalamokortikalen Projektionsfasern generiert zu werden (Anziska and Cracco 1980, Mauguière, Brunon et al. 1982).

Cosi et al. demonstrierten eine Korrelation der N19 -Latenz nach Medianusreizung mit der Dauer und dem Voranschreiten der Erkrankung (Cosi, Poloni et al. 1984). So fielen einerseits Veränderungen der Amplitudengröße der Peaks, andererseits erhöhte Latenzen, beispielsweise der N13, N20 und P25, in Untersuchungen zur sensorischen Prozessierung auf (Cosi, Poloni et al. 1984, Ogata, Tobimatsu et al. 2001, Hamada, Hanajima et al. 2007). Ob die verzögerten Latenzen auf Läsionen der afferenten Bahnen oder auf dem Verlust des pyramidalen Feedbacks zu den Hinterhörnern beruhen, bleibt ungeklärt. Auch nach tibialer Stimulation zeigten die kortikalen N34 und P45 eine signifikant verzögerte Latenz (Cosi, Poloni et al. 1984, Constantinovici 1993). Generell scheint eine Verlangsamung der Leitung entlang der sensorischen Bahnen aufzutreten, wobei als wahrscheinlichste Erklärung Pathologien des lemniskalen Systems und eine Leitungsverzögerung der dorsalen Kolumnen in Frage kommen.

Eine neuentwickelte SEP-Analysemethode ist die Auswertung der hochfrequenten Oszillationen, welche die sensorische kortikale Informationsprozessierung widerspiegelt (Hamada, Hanajima et al. 2007). Diese scheinen proportional der Amplitudenveränderungen bei ALS-Patienten zu variieren, was durch folgende Argumente erklärt wird:

- a) Subkortikale Strukturen als auch der sensorische Kortex modulieren direkt die Exzitabilität des Motorkortex. Dies könnte ein Mechanismus zur Kompensation der Schädigung des Motorkortex bei der ALS sein. Die folgende sensokortikale Hyperexzitabilität wird durch die Verbreiterung der N20-Komponente deutlich, vor allem bei Patienten mit geringgradiger Beeinträchtigung. Patienten mit weit vorangeschrittenem Krankheitsverlauf können nicht länger kompensieren; die N20 verschmälert sich wieder.



- b) Aus der Degeneration des Motorsystems resultiert ein Ausfall der physiologischen Inhibition des sensorischen Kortex, wodurch die N20 verlängert wird. Dies sei aber als unwahrscheinlich anzunehmen.
- c) Infolge der Neuroexzitotoxizität durch Monoamine werden – ähnlich den Veränderungen im Motorkortex – die extramotorischen Areale hyperexzitabel; eine SEP Vergrößerung ist die Folge.

#### **d. Elektroenzephalographie bei Amyotropher Lateralsklerose**

„Pathologische“ elektroenzephalographische Veränderungen lassen sich schwierig definieren, da die Datenauswertung untersucherabhängig und somit subjektiv ist. Dennoch wurde bereits in der Mitte des 20. Jahrhunderts die kortikale Aktivität bei ALS Patienten untersucht, wobei anteriore Verlangsamung, paroxysmale Aktivität sowie frontoparietal auftretende Spike-Wave-Komplexe (2-3/sec) (Guillain, Bertrand et al. 1940, Friedlander 1956) auffielen. Teilweise fehlende abnorme Aktivitäten bis minimalste Änderungen wurden meist auf eine sekundäre zerebrale Anoxie (infolge respiratorischer Beeinträchtigung) bzw. neuropsychiatrische Erkrankungen im Rahmen der ALS (z.B. Pseudobulbärparalyse) zurückgeführt (Friedlander 1956). Auch neuropsychologische Funktionen wie Aufmerksamkeit waren in der Vergangenheit Gegenstand verschiedener Studien; so konnte eine geringere negative Auslenkung (processing negativity) nach akustischen Stimuli mit dem Grad der funktionellen motorischen Einschränkung korreliert werden (Vieregge, Wauschkuhn et al. 1999). Münte et al führten eine Studie zur Aufmerksamkeit bezüglich komplexer visueller Prozessierung durch (Münte, Tröger et al. 1999). Erzielten die Patienten bei einer einfachen Aufgabe die gleichen Ergebnisse, so waren bei der komplexen Aufgabe deutliche Veränderungen erkennbar. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv führten die Patienten die Aufgabe langsamer durch; zudem war die Komponente (P300 / P3), welche bei der erfolgreichen Detektion eines visuellen Zielstimulus auftritt, verändert (Münte, Tröger et al. 1999). Die Latenz, die abhängig vom Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und der möglichen Stimulusbeobachtungszeit ist, war um 120 ms verlängert. Die verminderte Amplitude desselben Komponenten spricht für eine Störung der Stimulusevaluation in der Patientengruppe, da sie von der Menge der verfügbaren neurologischen Ressourcen zur Verarbeitung abhängt (Münte, Tröger et al. 1999).

#### **e. Magnetenzephalographie bei Amyotropher Lateralsklerose**

Auffälligkeiten der kortikalen Verarbeitung beim Schluckakt und Hören waren bisher Gegenstand der magnetenzephalographischen Untersuchungen bei Patienten mit ALS (Pekkonen, Osipova et al. 2004, Teismann, Warnecke et al. 2011). So konnte eine Reduktion der kortikalen sensomotorischen Aktivierung im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden, welche proportional dem Schweregrad der klinischen Symptomatik war. Zudem war die rechte Hemisphäre – ebenfalls krankheitsabhängig – stärker aktiviert, wohingegen beim Kontrollkollektiv beide Hemisphären gleich aktiviert waren. Die Autoren werten dies als möglichen Hinweis auf die kortikale Plastizität bei ALS-Patienten und Kompensationsmechanismus für den Motoneuronen-Verlust (Teismann, Warnecke et al. 2011).

## 5. Ziele der Arbeit

Das bisherige Verständnis zur Pathophysiologie der ALS beinhaltet einen Untergang der UMN und LMN, nicht aber der sensiblen Neurone. Die bei ALS-Patienten sich teilweise mit FTD oder dem M. Alzheimer überlappende Symptomatik war Gegenstand zahlreicher Studien der letzten Jahre (Abe, Fujimura et al. 1997, Ringholz, Appel et al. 2005, Grosskreutz, Kaufmann et al. 2006, Ringholz and Greene 2006). Kognitive Dysfunktion könnte als Hinweis auf eine Beeinträchtigung extramotorischer zerebraler Areale betrachtet werden; dies wurde durch neuropathologische (Kushner, Stephenson et al. 1991), neuropsychologische (Abrahams, Leigh et al. 2000) und radiologische Studien verifiziert (Ellis, Suckling et al. 2001, Abrahams, Goldstein et al. 2005). So könnten zentralnervöse Veränderungen mit dem Stadium der Krankheit, dem subjektiven Krankheitszustand oder der psychologischen Verfassung der Patienten korrelieren.

Einige Studien diskutieren eine mögliche kortikale Reorganisation, um den Verlust der Betz-Riesenzellen zu kompensieren (Kew, Leigh et al. 1993). Auch die zusätzliche Rekrutierung nicht-primärer motorischer Areale sei als funktionelle Anpassung an die Degeneration des CST zu betrachten. Infolge der Läsion der Betz-Zellen und des Motorkortex sind Disinhibitionen der angrenzenden primärmotorischen Areale bzw. der transhemispherischen inhibitorischen Verbindungen denkbar, was zum Demaskieren der ipsilateralen kortikospinalen Faserverbindungen führen könnte (Kew, Leigh et al. 1993, Liepert, Hamzei et al. 2000, Konrad, Henningsen et al. 2002). Zudem wird von einigen Autoren eine verstärkte Rekrutierung der motorischen Areale, welche sonst für die Initialisierung und Bewegungsplanung zuständig sind, vorgeschlagen (Konrad, Henningsen et al. 2002, Schoenfeld, Tempelmann et al. 2005). So können Bewegungsabläufe trotz Degeneration der primärmotorischen Neurone optimiert werden. Auch Adaptationen von kortiko-subkortikalen motorischen Schleifen zur Kompensation des Motoneuronenverlustes werden hypothesisiert (Konrad, Jansen et al. 2006). Unklar bleibt, ob, und wenn ja, ab welchem Zeitpunkt bzw. mit welchem Progressionsgrad die besagten Kompensationsmechanismen versagen. Hamada et al. stellten hierzu im Rahmen einer elektrophysiologischen Studie erste Hypothesen auf (Hamada, Hanajima et al. 2007).

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Störungen der sensomotorischen Integration bzw. sensorischen Repräsentation bei ALS-Patienten magnetenzephalographisch zu erfassen. Es gilt zu prüfen, ob die gefundenen Auffälligkeiten mit den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden übereinstimmen und ob abweichende Befunde mit der Erkrankung in Einklang zu bringen sind. Durch das Setting der hier vorliegenden Studie sollen mögliche pathologische Signalveränderungen nach sensorischer Stimulation bei ALS-Patienten nachgewiesen werden und die Theorie der abnehmenden neuronalen Hemmung mit folgender Synchronisierung verschiedener kortikaler Areale auf das gleiche Signal unterstützen. Abschließend ist mit dieser neuen Methode zu prüfen, ob ein objektives Hilfsmittel für das Monitoring und die Frühdiagnostik der Erkrankung geschaffen werden könnte.

## **6. Methodik**

### **6.1. Studiendauer und Studienpopulation**

Die vorliegende Studie wurde über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren durchgeführt. Hierzu wurden heterogene Kollektive, bestehend aus 31 Patienten (männlich: 17, weiblich: 14) und 29 neurologisch gesunden, alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen (männlich: 14, weiblich: 15) in die Untersuchung eingeschlossen. Teilweise mussten jedoch im Rahmen der Datenanalyse Datensätze der Patienten und der Kontrollpersonen verworfen werden. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Studie und den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und nahmen freiwillig teil, wobei jederzeit die Möglichkeit bestand, die Teilnahme zu widerrufen oder die Untersuchung abubrechen. Die Einverständniserklärung findet sich im Anhang (siehe 11.4). Für die Studie wurde ein positives Votum durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena erteilt (3633-11/12).

#### **6.1.1. Patienten**

Es nahmen 31 Patienten (39,6-79,2 Jahre, Mittelwert 62,2 Jahre, Median 65,7 Jahre) an der Studie teil, wobei bei drei Patienten eine Verlaufskontrolle erfolgte. Die Rekrutierung erfolgte über die ambulante Sprechstunde der Neurologischen Abteilung am Universitätsklinikum Jena zu Neuromuskulären Erkrankungen (z.B. ALS), welche durch Herrn PD Dr. med. Großkreutz geführt wird. Zudem wurden Patienten während des stationären Aufenthaltes in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Jena im Rahmen der Diagnosefindung rekrutiert. Bei einem Probanden konnte die Untersuchung aufgrund klaustrophobischer Ängste nicht durchgeführt werden. Bei insgesamt drei Patienten mussten die Daten aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses (Inklusion aller Signale der dreifachen oberen Rauschgrenze) komplett verworfen und bei 13 Patienten einzelne Bedingungen aus der Analyse eliminiert werden. Eine Übersicht über die demographischen Daten der Patienten findet sich in Abbildung 28 und Tabelle 10 im Anhang.

### **6.1.2. Kontrollgruppe**

Die Rekrutierung der Kontrollpersonen fand durch die Doktorandin Annemarie Müller statt und wurde an die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientengruppe angelehnt. Insgesamt wurden 29 Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen (21,6 -75,3 Jahre, Mittelwert 57,1 Jahre, Median 59,4 Jahre), wobei zwei Probanden zu jung waren und von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Bei vier weiteren Personen entsprach das Signal nicht der dreifachen oberen Rauschgrenze, sodass die Daten komplett verworfen wurden und bei 13 Personen einzelne Datensätze eliminiert wurden (siehe Tabelle 11 und Abbildung 29 im Anhang).

## **6.2. Ein – und Ausschlusskriterien**

### **6.2.1. Patienten**

Zum Untersuchungszeitpunkt war die Diagnose der teilnehmenden Patienten mindestens „wahrscheinlich“, bei einem Patienten „vermutlich“, und wurde im Verlauf auf wenigstens „laborgestützt“ erhoben. Die Diagnose wurde durch klinische Kriterien gestellt (siehe 4.1.9 und 11.2). Personen, welche die Diagnosekriterien der ALS nicht oder nicht eindeutig erfüllten oder sich nicht dem standardisierten Untersuchungsprotokoll unterziehen wollten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten, die an weiteren nicht durch ALS zu erklärenden neurologischen Erkrankungen bzw. Erkrankungen des Zentralnervensystems (z.B. Apoplex) litten, in der Studie nicht berücksichtigt. Beim Vorhandensein von psychiatrischen oder epileptischen Erkrankungen und Demenzen wurde im Einzelfall entschieden; jegliche Komorbiditäten bei Patienten als auch Kontrollpersonen wurden dokumentiert und sind daher nachzuvollziehen.

### **6.2.2. Kontrollpersonen**

Personen, bei denen die Diagnose ALS sowie klinische Hinweise auf ALS oder eine andere neuromuskuläre, neurologische oder schwerwiegende psychiatrische Erkrankung nicht vorlagen und die nach der Aufklärung mit der Teilnahme nach standardisiertem Untersuchungsprotokoll einverstanden waren, wurden als Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Teilnehmer mit unbehandeltem Hypertonus, Rückenmarkskompressionssyndromen, Vitamin-B12-Mangel, Einnahme

von Psychopharmaka, sowie Teilnehmer mit kognitiven Defiziten wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **6.3. Erfasste Fragebögen**

Um den Prozess und das Fortschreiten der Krankheit als auch die physische und psychische Verfassung des Patienten am Tag der Untersuchung festhalten zu können, wurden mehrere Fragebögen erfasst. Diese wurden einerseits durch die Doktorandin Annemarie Müller mit den Patienten besprochen, andererseits füllten die Patienten die Fragebögen eigenständig am Tag der Untersuchung aus, nachdem sie diese durch Herrn PD Dr. med. Großkreutz erhielten. Dadurch wurde der interindividuelle Vergleich der Ergebnisse ermöglicht und außerdem der intraindividuelle Krankheitsverlauf dokumentiert, falls eine Verlaufsmessung durchgeführt wurde. Standardmäßig wurden der Barthel-Index, die ALS-Functional Rating Scale in der überarbeiteten Form (ALSFRS-R), der Mini Mental Status (MMST), Frontal Assessment Battery (FAB), der Short-Form-(36)-Gesundheitsfragebogen (SF36) sowie der EuroQol (EQ-5D) erhoben (Mahoney and Barthel 1965, Folstein, Folstein et al. 1975, Folstein, Robins et al. 1983, EuroQol-Group 1990, Ware, Snow et al. 1993, Cedarbaum, Stambler et al. 1999, Dubois, Slachevsky et al. 2000). Anhand der Scores wurden Symptomatik und Ausprägung der ALS, krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltag und daraus resultierende Hilfsbedürftigkeit, die subjektive Einschätzung des eigenen Gesundheitsbeziehungsweise Krankheitszustandes sowie eventuelle komplizierende Symptome einer ALS festgehalten. Außerdem konnten zwischenmenschliche Komplikationen sowie die seelische Belastung der Patienten infolge der neuromuskulären Erkrankung erfasst werden.

Des Weiteren wurden persönliche Kontaktdaten sowie Medikamentenanamnese, das Vorhandensein metallischer Implantate, Händigkeit und Vorerkrankungen auf einem Stammbblatt für jeden Patienten und für jede Kontrollperson dokumentiert (siehe 11.5, 0, 0, 11.8, 11.9, 11.10). Weitere Daten (ALSFRS-R, Diagnosesicherheit nach El Escorial, Kraftgrade, körperlicher Untersuchungsbefund) wurden im Routineverfahren sowohl auf Station als auch in der Regel in der neuromuskulären Ambulanz in dreimonatigen Abständen erfasst. Ein Großteil der Fragebögen blieb jedoch unvollständig ausgefüllt – teils aufgrund von Non-Compliance, teils aufgrund von

krankheitsassoziierten Lähmungserscheinungen oder Fatigue beim Patienten. Die lückenhafte Erhebung bietet keine ausreichende Datenlage; daher wurden die Ergebnisse (siehe 11.11) nicht in die Analyse einbezogen.

Persönliche Daten gingen nicht in die Auswertung ein und dienten ausschließlich der Kontaktierung der Probanden. Alle weiteren Datenerhebungen erfolgten anonym mithilfe zufällig erstellter Identifizierungscodes.

### **6.3.1. ALSFRS-R**

Die Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) wurde in den 90er Jahren entwickelt, um sowohl den aktuellen funktionellen Status als auch den Krankheitsverlauf anhand der Hauptsymptomatik zu vermerken (Cedarbaum and Stambler 1997). Die ALSFRS basiert dabei auf der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“, von welcher die Skalierung übernommen wurde und auf der „ALS Severity Scale“, deren Inhalte teilweise integriert wurden. Die ursprüngliche ALSFRS beinhaltet 10 Items, welche die Bulbärsymptomatik (Sprache, Speichelfluss, Schlucken), die Feinmotorik (Handschrift, Essen schneiden und Besteck gebrauchen, Ankleiden und Körperpflege), Grobmotorik (Umdrehen im Bett und Bettzeug richten, Gehen, Treppensteigen) und die respiratorische Funktion erfasst (Cedarbaum and Stambler 1997). Jedes einzelne Item kann -abhängig von der Funktion- mit einem Wert von 0 (Nichtausführen können der gefragten Tätigkeit) bis 4 (uneingeschränkte Funktion) eingestuft werden. Somit ergibt sich eine Maximalpunktzahl von 40. Der Fragebogen weist eine leichte Handhabung, hohe Validität und Reliabilität auf. Zudem korreliert die ALSFRS mit der Muskelkraft, der Vitalkapazität und zahlreichen klinischen Scores, wie dem „Clinical Global Impression of Change“ oder „Schwab and England ADL“ (Cedarbaum and Stambler 1997). Außerdem zeigen sich statistisch signifikante Korrelationen zu Messinstrumenten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten dokumentieren (Cedarbaum, Stambler et al. 1999). Auch Zusammenhänge mit der Sterblichkeit konnten in jüngsten Studien aufgezeigt werden (Gordon, Miller et al. 2004).

Da die Einschätzung der respiratorischen Funktion auf der ersten Fassung unterrepräsentiert war, wurde eine revidierte Version (ALSFRS-R) entwickelt. Diese erfragt zusätzlich die Items Dyspnoe, Orthopnoe und respiratorische Insuffizienz, woraus sich eine maximal erreichbare Summe von 48 Punkten ergibt. Jeweils sechs Fragen beziehen sich auf UMN- bzw. LMN- Symptomatik. Dadurch wird die zuvor



bestehende ungleichmäßige Wichtung zwischen Patienten mit primär bulbärem Befall und solchen mit Extremitätenbefall verhindert (Cedarbaum, Stambler et al. 1999). Die ALSFRS-R ist somit ein zuverlässiges und valides Mittel, um sowohl die aktuelle Schwere und Ausprägung der Erkrankung als auch den Verlauf, bezogen auf die funktionellen Fähigkeiten des Patienten, zu erfassen (Cedarbaum and Stambler 1997, Cedarbaum, Stambler et al. 1999). Sie bildet die Beeinträchtigungen im Alltag durch die ALS weitgehend linear zum Krankheitsverlauf ab. Um ein objektives und dynamisches Bild des Krankheitsprozesses erstellen zu können, sind regelmäßige Messintervalle indiziert. Abbildung 22 demonstriert den Verlauf der ALSFRS-R des Patientenkollektivs im zeitlichen Verlauf. Erkennbar ist die Heterogenität der Studienpopulation: während einige Patienten einen rasch progredienten Verlauf hatten, wiesen andere Probanden einen langsamen Verlauf auf. Da die ALSFRS-R keine kognitiven Items erfasst, werden höhere Hirnfunktionen jedoch nicht erfasst.

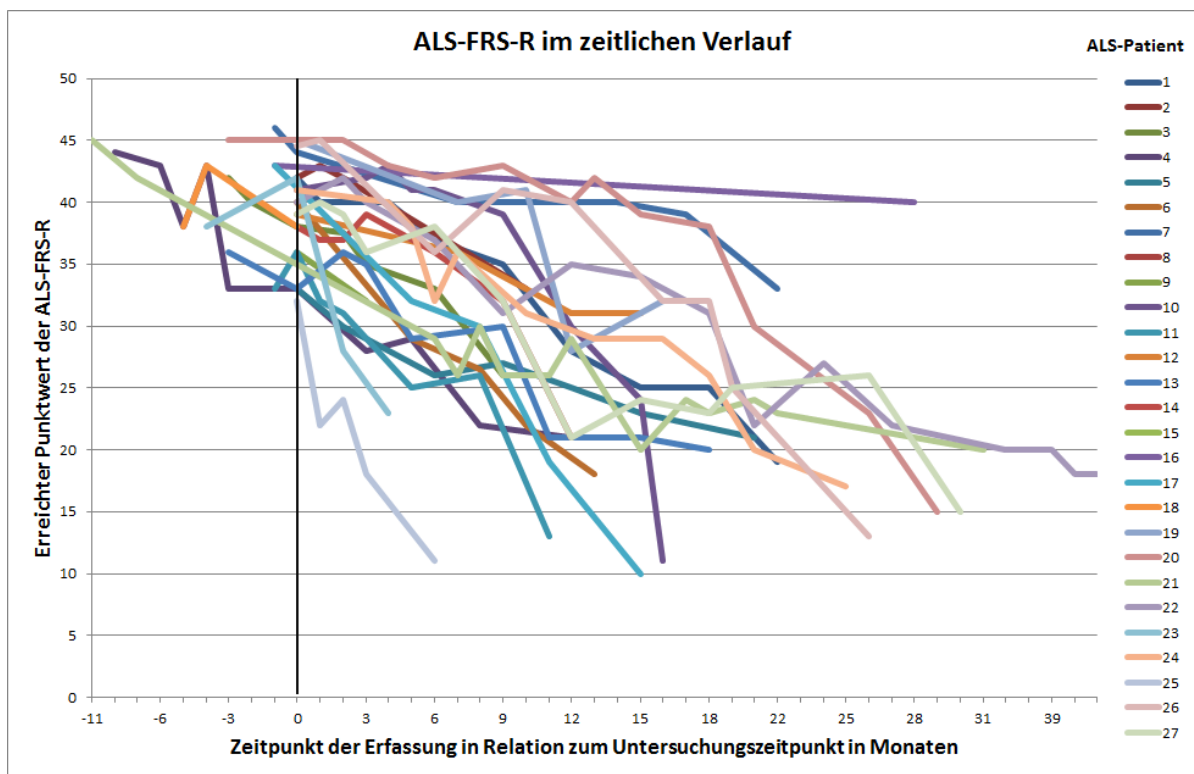


Abbildung 22: ALSFRS-R der in der Studie eingeschlossenen Patienten im zeitlichen Verlauf

### 6.3.2. El Escorial Kriterien

Die El Escorial Kriterien lassen auf die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Amyotrophe Lateralsklerose“ schließen, wobei die Einteilung in die verschiedenen Untergruppen

nach Diagnosewahrscheinlichkeit erfolgt (Brooks, Miller et al. 2000). Allerdings werden mit den Kriterien keine höheren Hirnfunktionen erfasst, wodurch die Sensitivität der Skala vermindert wird. Um das gleichzeitige Vorhandensein von Zeichen des UMN und LMN zu zeigen, kommen vielfältige diagnostische Mittel zum Einsatz. Abhängig vom Ergebnis der Untersuchungstechnik und dem Erkrankungsverteilungs- und Ausprägungsmuster erfolgt die Subgruppierung (Brooks, Miller et al. 2000). Im Anhang findet sich eine detaillierte Übersicht zu den Kriterien der Diagnosestellung und der Einteilung der Schweregrade (siehe 11.2).

### **6.3.3. Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung**

Zum Untersuchungstermin wurden die Probanden detailliert über Art, Umfang, Ziele und Kontraindikationen der Untersuchung aufgeklärt. Mittels standardisiertem Fragebogen (siehe Anhang 11.3) wurden im Vorfeld beispielsweise eine Schwangerschaft sowie elektronische / metallische Fremdkörper ausgeschlossen. Die Probanden hatten die Möglichkeit, den Einwilligungsbogen (siehe 11.4) nicht zu unterschreiben bzw. das Einverständnis jederzeit zurückzuziehen. Alle personenbezogenen Daten wurden im Computersystem der Forschungsgruppe einem randomisierten Kürzel zugeordnet und dort passwortgeschützt gespeichert

## **6.4. Datenerfassung**

### **6.4.1. Vorbereitung**

Sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen wurden ausführlich über das Ziel, den Ablauf, Methoden und Risiken der Studie und der MEG sowie über die Datenverschlüsselung und –anonymisierung aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt (siehe 11.4). Auch über die Möglichkeit, die Studie jederzeit abbrechen zu können, wurden die Personen in Kenntnis gesetzt. Um dem Untersucher den Abbruch oder eventuelle Komplikationen während der Messung signalisieren zu können, existierten sowohl eine Kamera als auch ein Mikrofon im Untersuchungsraum. Umgekehrt bestand so die Möglichkeit der Kommunikation mit dem Studienteilnehmer.

Sämtliche ferromagnetischen oder elektronischen Gegenstände wurden abgelegt; als Bekleidung wurde spezielle Hygienebekleidung zur Verfügung gestellt. War es nicht möglich, alle magnetischen Gegenstände abzulegen, wurde dies vermerkt;

möglicherweise auftretende Störungen oder Artefakte konnten bei der Auswertung somit richtig bewertet werden. Um eine Verfälschung der Signale durch Augenbewegungen (Lidschluss etc.) während der Messung zu vermeiden, wurde zeitgleich ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet. Zwei EOG-Elektroden wurden mit EEG-Paste (Ten20 Conductive Paste, USA) supra- und infraorbiculär links platziert, nachdem der Hautwiderstand mit einem Skin-Poor-Gel® (Nihon-Koden, Japan) auf  $<10\text{ k}\Omega$  herabgesetzt, die Haut entfettet und somit die Elektrodenimpedanz verringert wurde.

Um die Kopfposition während der Akquisition der Daten messen zu können und Fehler bezüglich der Quellenlokalisierung in der Datenauswertung zu umgehen, wurde die Kopfform eines jeden Probanden vor der Untersuchung vermessen und digitalisiert (Uutela, Taulu et al. 2001). Dazu wurden vier MEG-Spulen an standardisierten Positionen (Processus mastoideus dexter/sinister, jeweils am Haaransatz frontal) am Kopf positioniert. Die Kopfdigitalisierung erfolgte anschließend anhand anatomischer Landmarken in standardisierter Reihenfolge (präauriculärer Punkt links/ rechts, Nasion, Processus mastoideus dexter/ sinister, linker/ rechter Haaransatz, Überfahren des Schädels in Achtel-Schritten, horizontales Markieren der Stirn, vertikales Markieren des Nasenrückens) per digitalem Sensorstift mit dem Polhemus 3SPACE FASTTRACK (Polhemus, VT, USA). Das Ergebnis ist für den Untersucher sofort anhand einer 3D-Grafik sicht- und überprüfbar. Anschließend wurde der Proband im MEG platziert und sowohl Spulen als auch die EOG-Kontakte mit dem Gerät verbunden.

Vor jeder Messung wurde die individuelle Reizschwelle entsprechend der Empfehlungen der „International Federation of Clinical Neurophysiology“ (Nuwer, Aminoff et al. 1994) des zu reizenden peripheren Nerven bestimmt. Durch das einheitliche Stimulationskriterium können die Ergebnisse interindividuell verglichen werden. Einerseits wurden zu niedrige Intensitäten vermieden und ein kortikales Signal konnte abgeleitet werden und andererseits wurden zu hohe und damit schmerzhaft hohe Stromstärken umgangen. Zunächst wurde mit Hilfe von unsymmetrischen Gleichstromimpulsen (Konstantstrom  $\sim 8\text{ mA}$ , Dauer  $200\text{ ms}$ ) der N. medianus an beiden Handgelenken des Studienteilnehmers separat aufgesucht und der Reizgeber sicher fixiert. Als Hinweis der richtigen Lokalisation diente das deutliche, jedoch nicht kräftige Zucken des Daumens im Takt der elektrischen

Impulse. Um die sensible Reizschwelle zu ermitteln, wurde die Stromstärke von 0 mA an langsam gesteigert, bis der Proband erstmals ein „Kribbeln“ in der Thenarregion verspürte. Anschließend wurde die Stromstärke weiter gesteigert, bis die erste motorische Reizantwort – also eine schwache Kontraktion der Thenarmuskulatur sichtbar war. Durch Addieren der sensiblen und motorischen Schwelle wurde die endgültige Reizstärke ermittelt und somit eine sicher über der motorischen Schwelle liegende somatosensorische Stimulation gewährleistet. Bei narbigen Veränderungen, starker neuronaler Degeneration oder nicht evozierbarer motorischer Reizantwort wurde die Reizstärke als die doppelte sensible Schwelle festgelegt (sieben Patienten, eine Kontrollperson) (Schramm 1985). Bei starker Schmerzempfindlichkeit wurde die Reizschwelle individuell adaptiert (zwei Patienten, drei Kontrollpersonen, Verringerung um 0,6 mA bis 2 mA), wobei sämtliche Abweichungen vom Protokoll als auch die einzelnen Schwellen dokumentiert wurden. Um einen anodalen Block zu umgehen, wurde die Kathode des Reizgebers proximal der Anode platziert. Elektrische Reizartefakte konnten mit Erdungselektroden, welche sich zwischen Stimulationsort und Ableiteort befanden, minimiert werden.

Sowohl am Zeige- als auch Ringfinger beider Hände wurden Druckstimulatoren (sogenannte „Airpuffs“) verwendet, welche einen taktilen Reiz an der Fingerbeere infolge von Druckübertragung durch eine dünne Membran (ca. 80 kPa/0,4 cm<sup>2</sup> für 300 ms) erzeugen. Die Zuordnung zu den Fingern war standardisiert festgelegt, die ordnungsgemäße Positionierung wurde vor jeder Messung durch Gabe eines Druckreizes überprüft. Da das Signal der Druckstimulatoren am Ringfinger meist stark artefaktbehaftet war, wurden diese Daten bei der späteren Analyse verworfen.

#### **6.4.2. Ablauf der Untersuchung**

Um Bewegungen des Kopfes während der Untersuchung zu umgehen und somit Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde auf eine bequeme, der körperlichen Verfassung des Studienteilnehmers entsprechende Lagerung geachtet. Falls Patienten infolge Ateminsuffizienzen, Spastiken oder Paresen nicht liegend untersucht werden konnten, bestand die Möglichkeit der Messung im Sitzen. Vor Untersuchungsbeginn wurde der jeweilige Proband auf die Stimulation hingewiesen und der Stimulationseffekt abgefragt.

Anschließend wurden erst die SEP (via Medianus- und Druckstimulation) der einen, dann der anderen Seite (100 ms prae bis 400 ms post stimulationem, Abtastrate

2000 Hz) über jeweils ca. 15 Minuten aufgezeichnet. Nacheinander wurden 200-220 Reize beider Modalitäten -elektrische Medianusstimulation (200 ms) und mechanische Fingerstimulation (300 ms, 172 kPa)- in zufälliger Reihenfolge mit randomisiertem Interstimulus-Intervall von 1000-1600 ms appliziert. Während der Messung wurden ein Anti-Aliasing-Filter (Tiefpass) von 660 Hz und ein Hochpassfilter von 0.1 Hz, welcher das Rohsignal vor dem Digitalisieren filterte, angewandt. Für alle Messdatensätze erfolgte im Anschluss eine Artefaktunterdrückung mittels des aufgezeichneten EOGs im Bereich von  $\pm 150 \mu V$ , um eine Verfälschung der Signale durch Augenbewegungen zu vermeiden. Die jeweils verbliebenen Trials nach der Artefaktverwerfung (180-200) wurden gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und ein valides Signal zu erhalten (Hari and Lounasmaa 1989). Dieses bereits gemittelte Signal wurde anschließend mittels Fourier-Filter (Bandpass) von 0,3 bis 150 Hz und einem Notch-Filter (Kerb- oder Frequenzsperrfilter) für die Netzfrequenz (50 Hz) und deren ungeradzahlige Harmonische gefiltert. Im Prä-Trigger-Intervall wurde das Offset im Bereich von -100...-4 ms für die Signale nach Stimulation durchgeführt. Das Rauschen wurde anhand der Streuung der Mittelungsstatistik aus dem Gesamtdatensatz jeder Messung abgeschätzt und in die Auswertung miteinbezogen. Pro Mittelungsvorgang (average, run) waren mindestens 200 Reize erforderlich. Dadurch erhielt der Untersucher gut auswertbare Felder mit möglichst geringer „Artefaktverunreinigung“. Signalanteile, die in keiner zeitlichen Beziehung zum Reiz standen (Artefakte und Rauschen), konnten minimiert werden. Außerdem wurde zur Minimalisierung möglicher Reizartefakte eine den ganzen Arm umfassende Erdungselektrode proximal der Reizelektroden angebracht (Schramm 1985). Die Darstellung der Aktivität erfolgte in dem Zeitraum 100 ms vor bis 400 ms nach Reizapplikation. Auf der im Anschluss digital generierten graphischen Darstellung der von allen MEG – Kanälen gemessenen Signale können oft durch synchronisierte Aktivität verstärkte Magnetfelder im kontralateralen postzentralen Bereich erkannt werden.

## **6.5. Datenverarbeitung**

### **6.5.1. Analyse auf Sensorebene**

Die erste Filterung der Rohdaten erfolgte mit dem Software-Programm „MaxFilter“, welches auf der Basis der Maxwell-Gleichungen eine räumliche Trennung und

Filterung externer magnetischer Störsignale (Signal Space Separation) durchführt (Taulu, Kajola et al. 2004). Zudem werden durch diese mathematische Methode Bewegungsartefakte reduziert, indem die Daten mithilfe des Programms an korrigierten Sensorpositionen neu berechnet werden. (Uutela, Taulu et al. 2001, Taulu, Kajola et al. 2004). Diese Bewegungskorrektur (MaxMove) erfolgte auf Grundlage des HPI. Es wurde eine Neuausrichtung der Kopfpositionen anhand einer festgelegten Standardkopfposition vorgenommen, wodurch die Sensorpositionen bei allen Messungen und allen Teilnehmern identisch wurde. Dies ermöglicht einen Vergleich der Messdaten auf Sensorebene. Im Anschluss erfolgte eine Korrektur der Jump-Artefakte, welche durch SQUID-Sensoren infolge von Spannungsänderungen generiert werden. Ein Bandpass im Bereich von 0,3-200 Hz sowie eine Baseline-Korrektur wurden angewendet. Deren Offsets wurden aus dem Bereich von -50 ms bis 0 ms vor dem Stimulus berechnet. Danach wurden die Daten pro Patient und Kanal für jede Modalität gemittelt und Kanäle der rechten und linken Seite getrennt. Pro Seite erfolgte eine Mittelung über alle Kanäle dieser Signale, sodass pro Patient und Reizmodalität eine gemittelte Kurve der linken und rechten Hemisphäre entstand. Um die Größe kortikaler Primärantworten interindividuell standardisiert vergleichen zu können, legten wir Zeitintervalle nach Medianus- und Fingerstimulation fest:

17-27 ms (entsprechend N20) und 28-48 ms (entsprechend P35) nach Medianusstimulation sowie 35 -70 ms (entspricht P50) nach Indexstimulation. Die Signale der festgelegten Intervalle wurden summiert und dadurch die Area under the curve (AUC) für jeden Patient, Reizmodalität und Hemisphäre ermittelt.

#### **6.5.2. Datenanalyse mit Fieldtrip und nichtparametrischer Permutationsstatistik**

Die Datenanalyse erfolgte mit Fieldtrip, einer Opensource- Toolbox für Matlab zur MEG- und EEG-Analyse, welches am Donders Institut for Brain, Cognition and Behaviour in Zusammenarbeit mit anderen Instituten entwickelt wird und regelmäßig aktualisiert wird (Donders Institute for Brain 2012). Die Software beinhaltet unter anderem numerische Algorithmen zur Bearbeitung von EEG-, MEG- und elektrophysiologischen Daten, beispielsweise für Zeit-Frequenz-Analysen, Quellenrekonstruktionen oder nichtparametrische statistische Tests. Mithilfe von

Fieldtrip wurden die Signale der Magnetometer und Gradiometer jeweils gesondert nach dem folgenden Schema bearbeitet.

Zunächst erfolgte die Analyse auf Versuchspersonenebene. Zur Vorverarbeitung der Daten gehörte die triggergebundene Segmentierung der Rohdaten in dem Zeitraum 500 ms vor bis 1000 ms nach Reizapplikation und die anschließende manuelle Artefaktbereinigung mittels Unabhängigkeitsanalyse (Independent Component Analysis) basierend auf dem Infomax Prinzip (Bell and Sejnowski 1995). Dabei wurde vor allem auf solche Artefakte geachtet, welche durch Augenbewegungen, kardiovaskuläre Aktivität, muskuläre Kontraktionen im Kopf-Hals-Bereich oder die elektrische Reizgebung selbst entstanden. Anschließend konnten die bereinigten Signale nach verbleibenden Artefakten, die sich auf keine einzelne Quelle zurückführen ließen, durchsucht werden, und so gegebenenfalls einzelne artefaktbehaftete Zeitsegmente eliminiert werden. In Fällen, in denen einzelne MEG-Kanäle über den gesamten Zeitraum der Messung unbrauchbar waren, wurde deren Signal durch ein aus den Umgebungskanälen gemitteltes Signal ersetzt. Hierauf schloss sich für jeden Studienteilnehmer und jede Reizbedingung die Berechnung eines individuellen ereigniskorrelierten Feldes (EKF) aus den 200-210 einzelnen Zeitsegmenten an. Unter Applikation eines Band-Stop-Filters im Bereich von 49-51 Hz wurden elektrische Geräteartefakte herausgefiltert und das ERP als auch die Hirnaktivität für jeden Probanden und für jede Bedingung graphisch dargestellt. Bei den zwei linkshändigen Probanden wurden die Daten vor der Berechnung der ERPs „gespiegelt“, so dass die ERPs der dominanten Hemisphäre auf der linken Seite waren. Die nachfolgende Analyse auf Gruppenebene beinhaltete zuerst eine Berechnung der „grand-average“-EKF, welche für Patienten- und Kontrollgruppe sowie für jede Reizbedingung (Medianus-/Druckstimulation links und rechts) separat erfolgte und durch welche ein Mittelwert der EKF aller Gruppenmitglieder entstand. Auf Grundlage dieser Gruppen-EKF wurde die nichtparametrische Permutationsstatistik gesondert für jede Reizbedingung (Airpuff Index links / rechts, Nervus medianus links / rechts; entsprechend AIL, AIR, NML, NMR) durchgeführt. Mit dieser flexiblen Methode lassen sich Daten von funktionellen Neuroimaging Experimenten statistisch analysieren (Nichols and Holmes 2002, Maris and Oostenveld 2007). Bei der Auswertung funktioneller Experimente werden oft vereinfachende Annahmen und Schätzungen verwandt. Zudem sind die Anzahl der Teilnehmer und Messungen typischerweise gering, was zu verrauschten und

artefaktbehafteten Bildern führt. Mithilfe der nichtparametrischen Permutationsstatistik können auch diese Daten aus neurophysiologischen Studien auf Signifikanz getestet werden (Holmes, Blair et al. 1996) und gleichzeitig das multiple Vergleichsproblem umgangen werden: infolge der hohen Anzahl von zu vergleichenden Datenpaaren (z.B. Sensor-Zeit) im Rahmen funktioneller Experimente und der damit assoziierten Menge an statistischen Vergleichen kann die „family wise error rate“ (FWER) nicht mehr kontrolliert werden (Maris and Oostenveld 2007). Diese FWER ist als Wahrscheinlichkeit, eine oder mehrere falsch-positive Ergebnisse unter allen Hypothesen im Rahmen multipler Tests zu finden (Fehler 1. Art), definiert; d.h. die Nullhypothese wird zurückgewiesen, obwohl sie in Wirklichkeit wahr ist. Durch Nutzen der nichtparametrischen Permutationsstatistik kann die FWER kontrolliert werden (Doñamayor, Marco-Pallarés et al. 2011).

Zunächst erfolgte mit der statistischen Analyse eine 500-malige Randomisierung und Darstellung von Zeitbereichen („Cluster“) nach Reizapplikation, in denen sich die Signalamplitude von gesunden Kontrollen und ALS-Patienten unterscheidet. Dabei bezeichnet ein positiver Cluster jene Zeitbereiche, in denen die Amplitude bei Kontrollen größer als diejenige der Patienten ist; im negativen Cluster ist die Amplitude umgekehrt bei der Patientengruppe größer (siehe Abbildung 26). Das Signifikanzniveau dieser Cluster konnte ebenfalls durch Fieldtrip berechnet werden (siehe Tabelle 8). Anschließend wurde die Differenz der Grand Averages von Kontrollen und Patienten für jedes Zeitcluster berechnet, welche mittels Farbskala auf den nachfolgend generierten Abbildungen dargestellt werden konnte. Schließlich wurde eine Quellenanalyse für den Zeitraum -500 bis 1000 ms post stimulationem mittels Minimum-Norm Estimate mit einem Boundary Element Modell durchgeführt. Die Quellenlokalisierung wurde mit Hilfe eines in Fieldtrip implementierten Standardgehirns graphisch dargestellt (siehe Abbildung 27).



## 7. Ergebnisse

### 7.1. Analyse auf Sensorebene

Bereits vor der statistischen Analyse auf Sensorebene (Magnetometer) wurde eine Grand Average über alle Patienten und Kontrollen durchgeführt, nachdem bei den koregistrierten Daten die linken von den rechten Kanälen getrennt und frontale Kanäle ausgeschlossen wurden. So konnte die Mean global field power (MGFP) auf den zur Stimulation kontralateralen Hemisphären visuell dargestellt werden. Die statistische Auswertung der kortikalen Antworten der bekannten Zeitfenster 35-70 ms nach Fingerstimulation, sowie 17-27 ms und 18-46 ms nach Medianusstimulation erfolgte mit SPSS. Die Daten der linkshändigen Patienten (n=2) wurden gespiegelt, sodass die dominante Hemisphäre bei allen Patienten der Linken entsprach. Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5 geben zunächst die deskriptive Statistik der ALSFRS-R, der Krankheitsdauer sowie der AUC wider.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Krankheitsdauer (Monate)	23	4,0	72,0	19,652	18	14,5621
ALSFRS-R	23	32	45	38,65	40	4,478

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der ALS-FRS-R und Krankheitsdauer im Patientenkollektiv

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
35-70 ms nach Fingerstimulation links	Kontrollen	25	547,09	239,356	213	1207
	Patienten	23	634,54	208,100	209	926
35-70 ms nach Fingerstimulation rechts	Kontrollen	25	530,25	140,687	294	890
	Patienten	23	613,17	224,204	291	1073
17-27 ms nach Medianusstimulation links	Kontrollen	25	120,81	55,036	40	276
	Patienten	23	133,24	65,557	43	336
28-46 ms nach Medianusstimulation links	Kontrollen	25	471,07	179,579	157	808
	Patienten	23	528,86	298,046	84	1306
17-27 ms nach Medianusstimulation rechts	Kontrollen	25	137,49	49,579	39	243
	Patienten	23	135,90	47,854	53	260
28-46 ms nach Medianusstimulation rechts	Kontrollen	25	506,28	245,188	228	1157
	Patienten	23	528,37	241,610	76	1011

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der AUC (Femtotesla\* Sekunden) der Probandenkollektive.

Aufgeführt sind jeweils die Daten der kontralateralen Hemisphere nach Finger- und Medianusstimulation

	Onset	N	Mittelwert	Standardabweichung
<b>35-70 ms nach Fingerstimulation links</b>	Bulbär	11	653,60	180,674
	Spinal	12	617,07	237,150
<b>35-70 ms nach Fingerstimulation rechts</b>	Bulbär	11	655,21	227,857
	Spinal	12	574,64	223,492
<b>17-27 ms nach Medianusstimulation links</b>	Bulbär	11	158,53	74,909
	Spinal	12	110,05	47,626
<b>28-46 ms nach Medianusstimulation links</b>	Bulbär	11	676,96	300,811
	Spinal	12	393,11	231,012
<b>17-27 ms nach Medianusstimulation rechts</b>	Bulbär	11	134,45	39,432
	Spinal	12	137,23	56,236
<b>28-46 ms nach Medianusstimulation rechts</b>	Bulbär	11	614,43	224,728
	Spinal	12	449,48	238,002

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der AUC (Femtotesla\* Sekunden) der Patienten nach klinischem Onset.

Aufgeführt sind die Daten der kontralateralen Hemisphere nach Finger- und Medianusstimulation.

Vor der Auswertung wurde die MGFP der zur Stimulation kontralateralen Seite nach Grand Average visualisiert; es imponierten größere primäre Antworten des Patientenkollektivs nach der Fingerstimulation (siehe Tabelle 6).

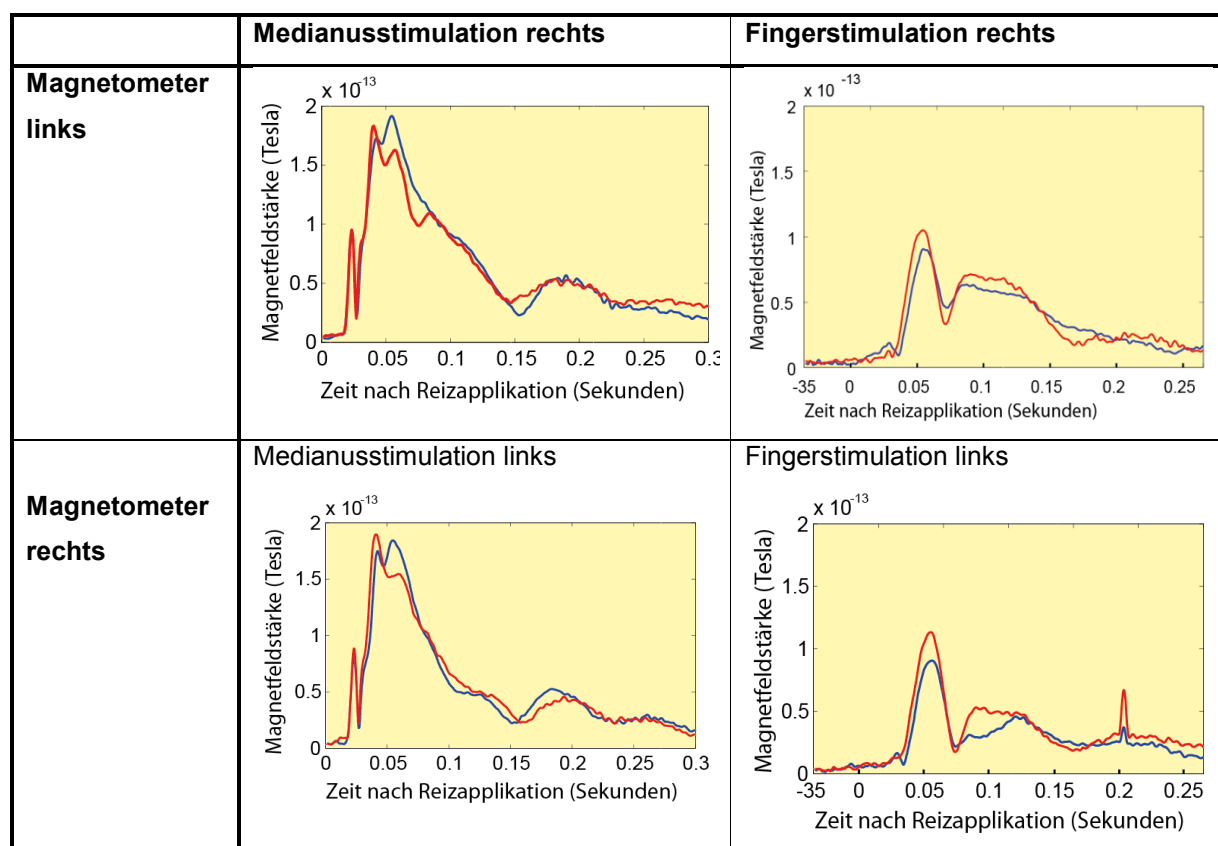


Tabelle 6: Darstellung der Mean global field power nach Grand Average der Signale beider Gruppen.

Patienten sind rot dargestellt, die Kontrollpersonen blau.

ANOVA					
		Quadratsumme	Df	Mittel der Quadrate	F Sig.
<b>35-70 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	91622,039	1	91622,039	1,811 ,185
<b>Fingerstimulation links</b>	Innerhalb der Gruppen	2327723,270	46	50602,680	
<b>35-70 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	82369,377	1	82369,377	2,397 ,128
<b>Fingerstimulation rechts</b>	Innerhalb der Gruppen	1580906,507	46	34367,533	
<b>17-27 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	1849,079	1	1849,079	,509 ,479
<b>Medianusstimulation links</b>	Innerhalb der Gruppen	167244,979	46	3635,760	
<b>28-46 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	40014,170	1	40014,170	,675 ,416
<b>Medianusstimulation links</b>	Innerhalb der Gruppen	2728261,539	46	59310,033	
<b>17-27 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	30,052	1	30,052	,013 ,911
<b>Medianusstimulation rechts</b>	Innerhalb der Gruppen	109374,335	46	2377,703	
<b>28-46 ms nach</b>	Zwischen Gruppen	5844,218	1	5844,218	,099 ,755
<b>Medianusstimulation rechts</b>	Innerhalb der Gruppen	2727075,508	46	59284,250	

Tabelle 7: Einfaktorielle Varianzanalyse auf Sensorebene mit dem Between-Subject- Faktor „Probandengruppe“ (Patienten vs. Kontrollen)

Via ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied der kortikalen Antworten nach Medianus- und Fingerstimulation zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden (siehe Tabelle 7); auch das Alter als Kovariable ergab keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 12). Ein signifikanter Unterschied ergab sich weder im Hinblick auf den Zwischensubjekt-Faktor „Probandengruppe“ noch auf die Innersubjektvariable „Stimulationsseite“. Eine Interaktion konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Ein Einfluss der Krankheitsdauer und ALS-FRS auf die Stärke der kortikalen Antworten konnte ebenfalls nicht demonstriert werden. Die Reizantworten der Patienten mit bulbärem Onset imponierten größer als jene der Patienten mit spinalem Onset. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für das Zeitintervall 28-46 ms nach Reizung des linken Medianus ( $p$  0,019); im Intervall von 28-46 ms nach Medianusreizung rechts ( $p$  0,103) und 17-27 ms nach Medianusreizung links ( $p$  0,076) war die Magnetfeldstärke der Patienten mit bulbärem Onset marginal signifikant erhöht (siehe Tabelle 13).

## 7.2. Analyse mit nichtparametrischer Permutationsstatistik

Wie bereits erwähnt wurden für jeden Probanden jeweils das EKF und die Hirnaktivität nach Stimulation der Nervi mediani und der Indices graphisch dargestellt. Stellvertretend für die Patienten und Kontrollen sollen die folgenden Abbildungen als Beispiel dienen.

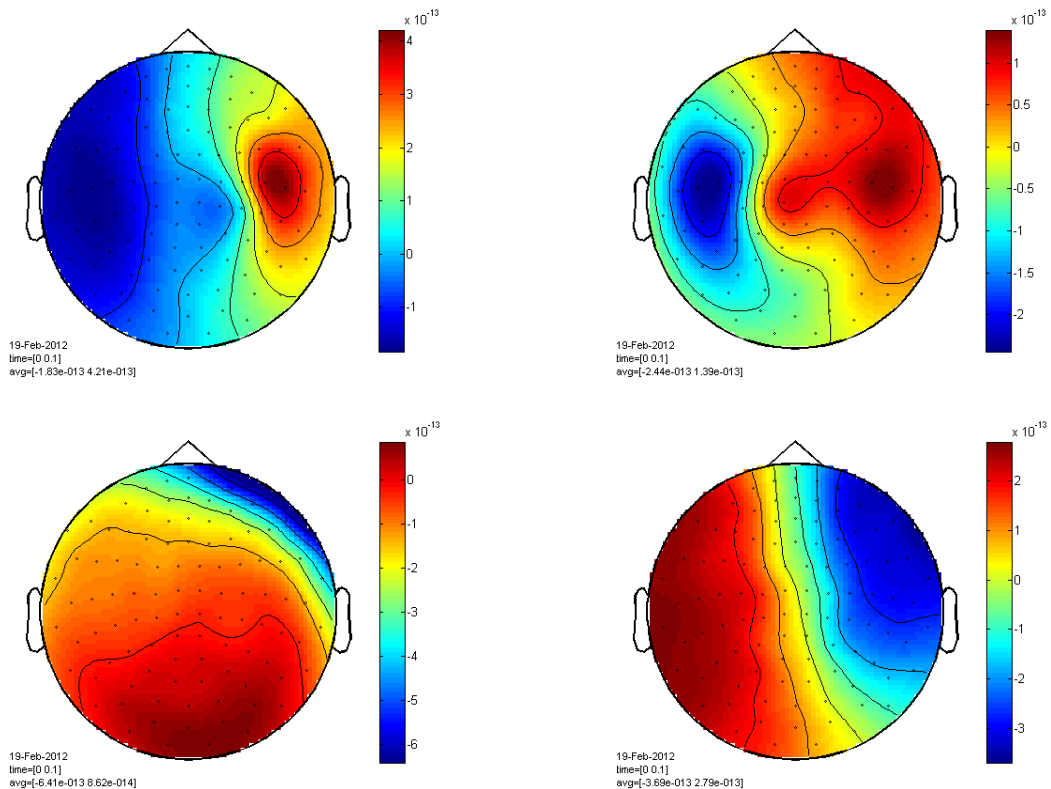
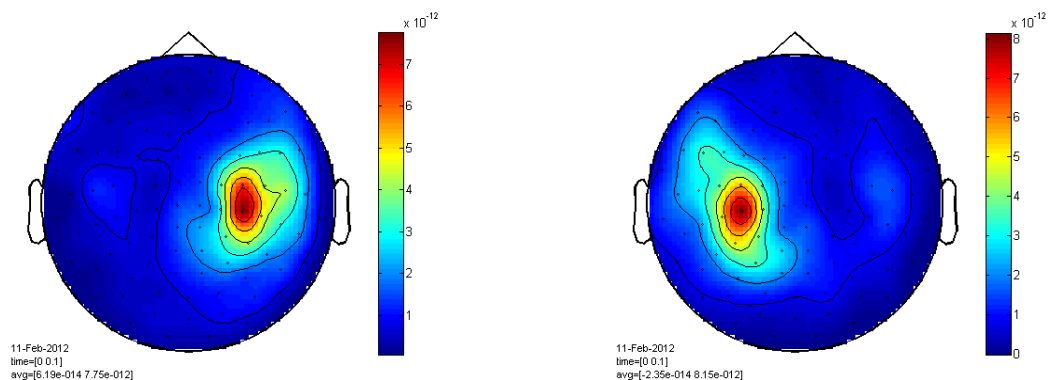


Abbildung 23: Die Isosfelder zeigen die räumliche Verteilung der magnetischen Felder der Magnetometer eines gesunden Probanden nach Stimulation des NML, NMR, AIR AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem



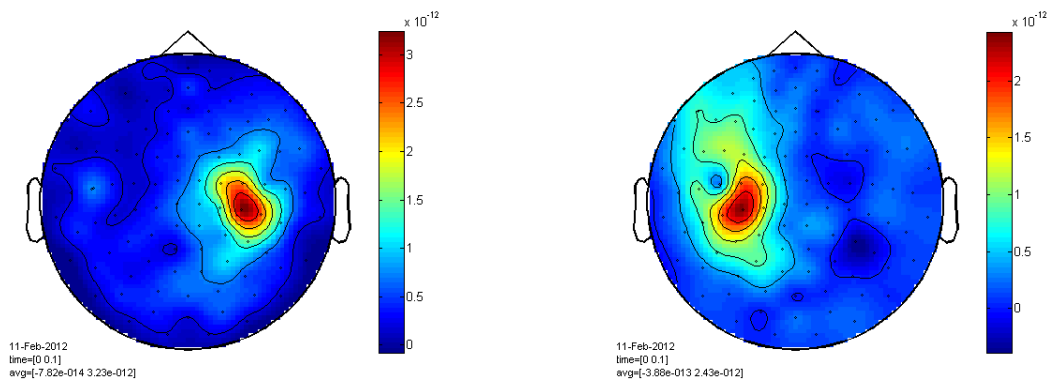


Abbildung 24: Darstellung der Topographien der Gradiometer eines ALS-Patienten nach Stimulation des NML, NMR, AIR, AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem

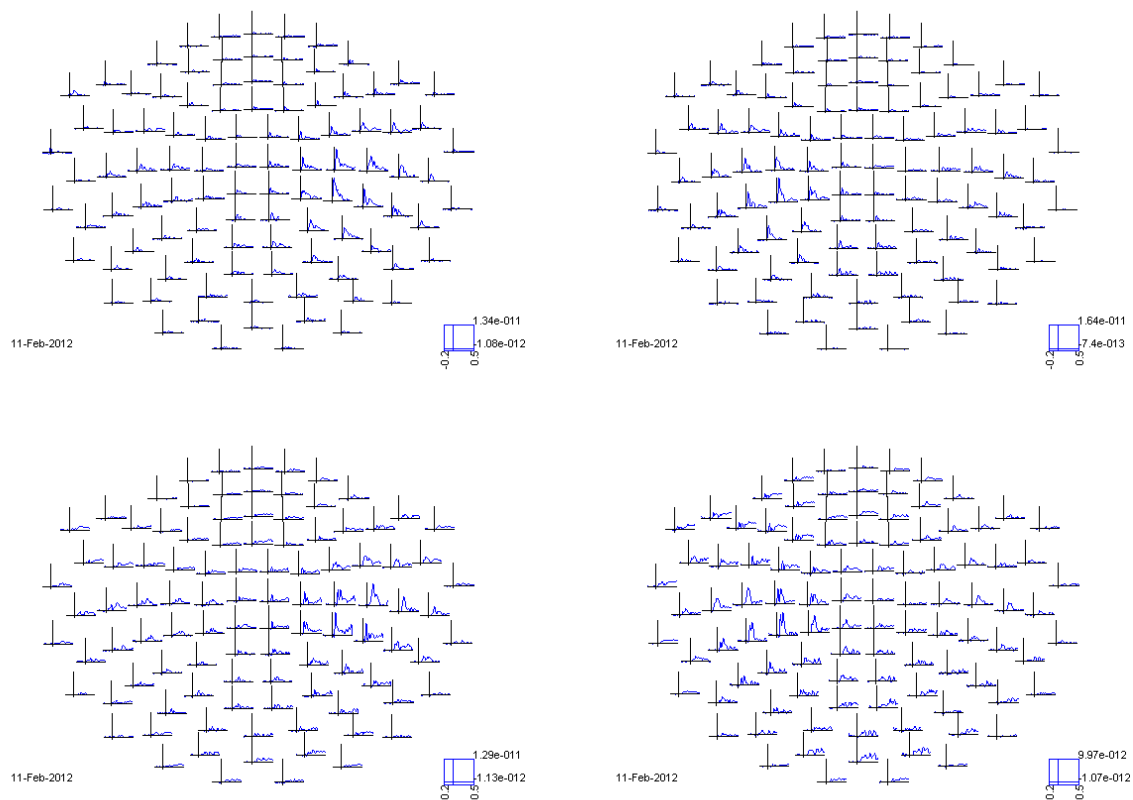


Abbildung 25: Darstellung der hirnelektrischen Aktivität eines Patienten nach Stimulation des NML, NMR, AIR, AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem

Wie erwartet treten die kortikalen Antworten nach Reizung des N. medianus im kontralateralen S1 und S2 auf: typischerweise imponiert ein triphasisches Muster im Bereich des kontralateralen Gyrus postcentralis (Area 3b nach Brodmann), welches dem kortikalen Primärkomplex entspricht. Die im ipsilateralen S2 zu verzeichnenden Antworten treten mit deutlich verzögerter Latenz und mit geringerer Amplitude auf. Dies deckt sich mit den bereits von Forss beschriebenen Komponenten nach

Medianusstimulation (Forss, Salmelin et al. 1994). Des Weiteren sind Antworten im Bereich des Gyrus praecentralis zu vermerken (siehe Abbildung 25). Die kortikale Antwort auf taktile Stimulation der Fingerbeere ähnelt derer auf Medianusstimulation, wobei die Latenzen dezent verlängert sind. Ähnliches gilt für die Dipollokalisierung. Mittels nichtparametrischer Permutationsstatistik konnten verschiedene Zeitbereiche aufgezeigt werden, in denen Unterschiede der Amplitudengröße zwischen Patienten- und Kontrollgruppe existieren (siehe Abbildung 26).

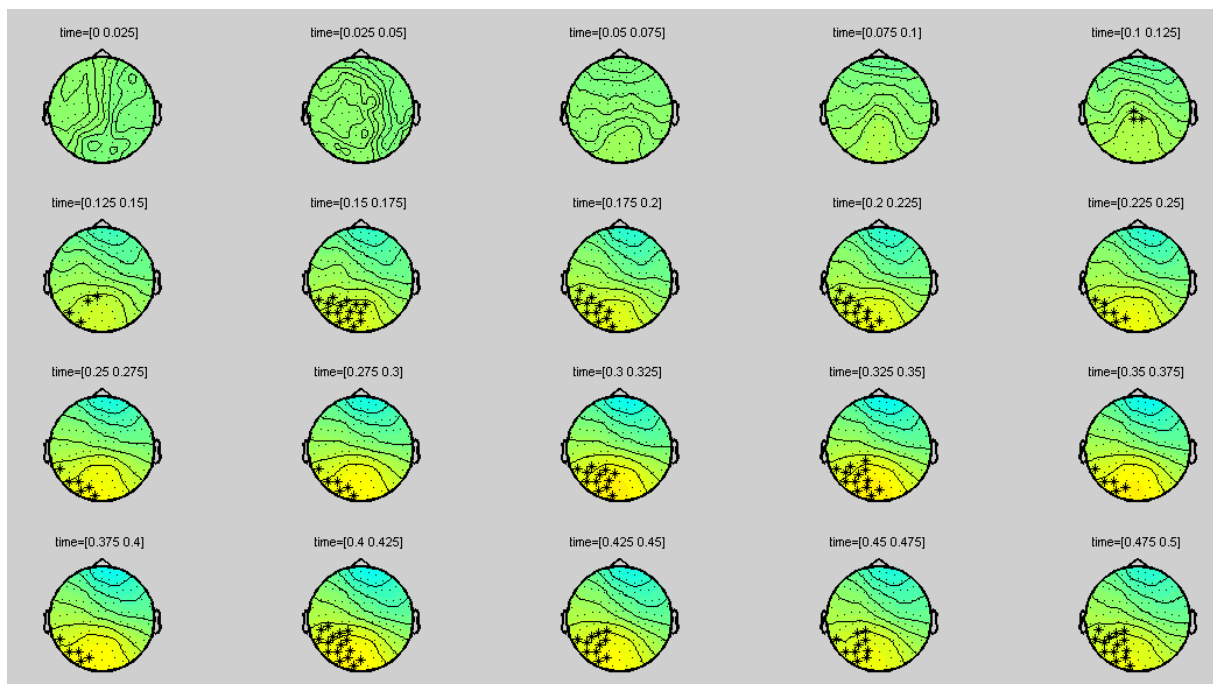


Abbildung 26: Darstellung der Cluster 0... 500 ms nach mechanischer Reizung des rechten Zeigefingers.

\* = Zeitabschnitte mit statistisch signifikant höherer Signalamplitude der Kontrollen (positive Cluster)

Bei der Auswertung der Gradiometer fällt eine große Anzahl von Clustern auf, in denen die Amplitude der Patientensignale größer ist als die der Kontrollpersonen: NML (N=37), AIL (N=68) bzw. AIR (N=21). Einzig bei den Signalen des NMR überwiegt die Anzahl der positiven Cluster (N=23). Hinsichtlich der Signale der Magnetometer ergaben sich solch große Unterschiede in der Anzahl der Cluster nicht. Die Anzahl der Zeitbereiche mit höheren Amplituden der Kontrollgruppe stellt sich für den AIL (N=7) und den NMR (N=11) dar. Statistisch signifikante Unterschiede fielen bei den Signalen der Magnetometer nach Reizung des AIR ( $p$  der positiven Cluster 0,042) auf (siehe Tabelle 8). Außerdem wurden marginal signifikante Unterschiede bei den Signalen der Magnetometer nach Reizung des

NML ( $p$  der negativen Cluster 0,068) und des AIR ( $p$  der negativen Cluster 0,062) festgestellt. Die  $p$ -Werte der verbleibenden Cluster sind statistisch nicht signifikant.

	NML		AIL		NMR		AIR	
Gradiometer		$P$		$P$		$p$		$p$
positive Clusters*	3	0.9581	8	0.8683	23	0.5389	10	0.7804
negative Clusters**	37	0.1617	68	0.1836	12	0.7745	21	0.6427
Magnetometer								
positive Clusters*	9	0.1816	7	0.4830	11	0.4930	2	0.0419
negative Clusters**	11	0.0679	4	0.4990	5	0.9880	2	0.0619

Tabelle 8: Übersicht über die Anzahl der Cluster und deren statistische Signifikanz.

\*Positive Cluster: Signalamplitude der Kontrollen > Signalamplitude der Patienten

\*\*Negative Cluster: Signalamplitude der Patienten > Signalamplitude der Kontrollen

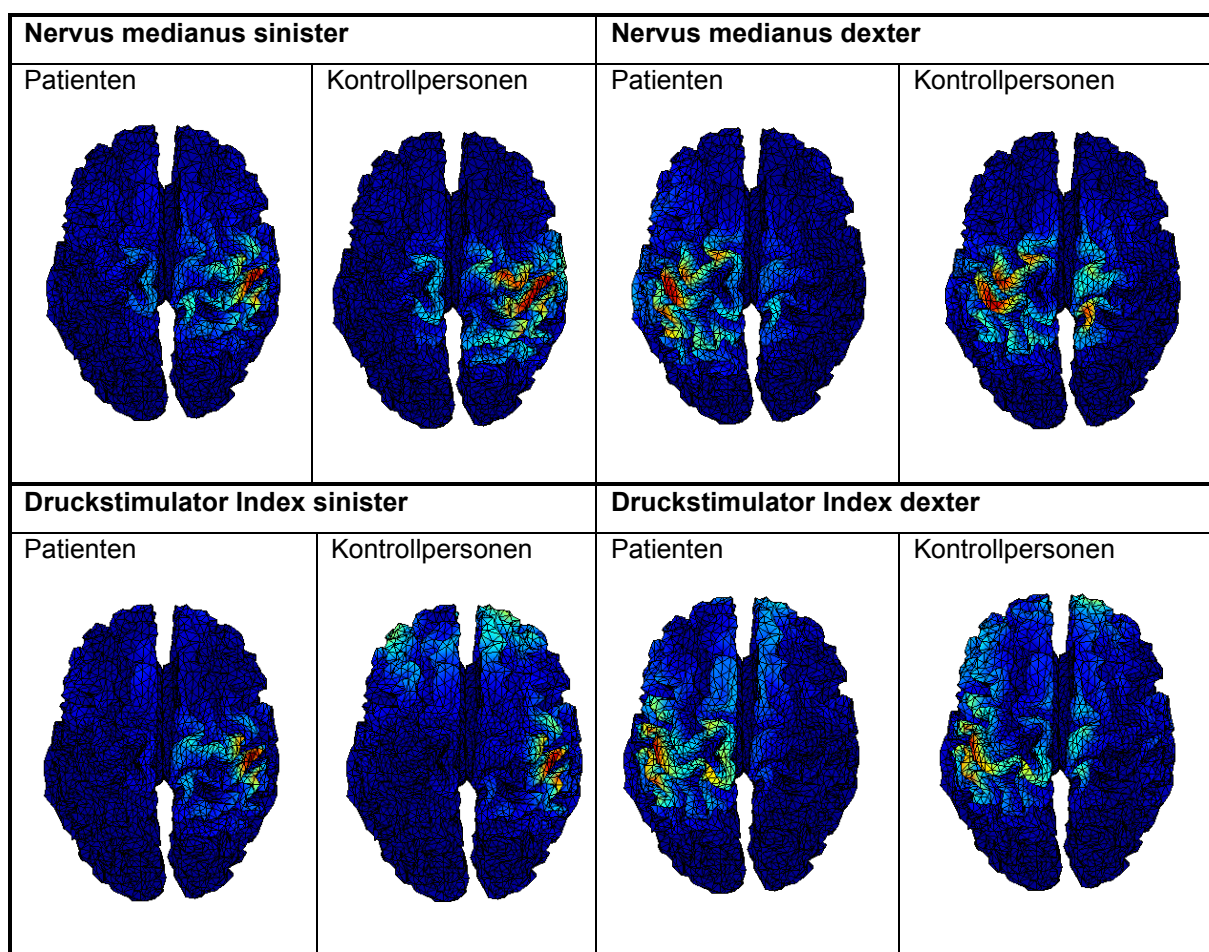


Abbildung 27: Quellenlokalisation der verschiedenen Kollektive 50-125 ms post stimulationem geteilt nach Reizbedingung

## 8. Diskussion

Bei der vorliegenden Studie wurde ein sensorisches Paradigma bei einer primär motorischen Erkrankung angewandt, um eventuelle funktionelle zerebrale Umstrukturierungen im Sinne stärkerer Konnektivität und verbundener Kompensationsprozesse darstellen zu können. Bezüglich der Analyse auf Sensorebene konnte via ANOVA kein signifikanter Unterschied der kortikalen Antworten nach Medianus- und Fingerstimulation zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden. Ebenso wies das Probandenalter als Kovariable keine Signifikanz auf. Per einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den Zwischensubjekt-Faktor „Probandengruppe“ und die Innersubjektvariable „Stimulationsseite“, auch eine Interaktion war nicht nachweisbar. Es konnten lediglich Trends nachgewiesen werden. Eine Korrelation der Stärke der kortikalen Antworten mit der ALSFRS-R zeigte sich ebenfalls nicht.

Im Hinblick auf das klinische Onset der Erkrankung war die nach Medianusreizung resultierende Magnetfeldstärke der Patienten mit bulbärem Onset 28-46 ms nach Reizung des linken Medianus. signifikant größer. Die kortikale Antwort 28-46 ms nach Medianusreizung rechts und 17-27 ms nach Medianusreizung links war marginal signifikant erhöht.

Mittels nichtparametrischer Permutationsstatistik fielen statistisch signifikante Unterschiede bei den Signalen der Magnetometer nach Reizung des AIR ( $p$  der positiven Cluster 0,042) auf (siehe Tabelle 8); die Amplitude des Kontrollkollektivs war größer als die des Patientenkollektivs. Außerdem wurden marginal signifikante Unterschiede bei den Signalen der Magnetometer nach Reizung des NML ( $p$  der negativen Cluster 0,068) und des AIR ( $p$  der negativen Cluster 0,062) festgestellt; hier imponierte die Amplitude des Patientenkollektivs größer. Die  $p$ -Werte der verbleibenden Cluster waren statistisch nicht signifikant.

In der Vergangenheit beschäftigten sich zahlreiche Studien mit der funktionellen Untersuchung von Gehirnarealen bei ALS-Patienten (Shen, Cui et al. 2015). Im fMRT wird dazu die Blutoxygenierung zu Hilfe genommen, wodurch neuronale Aktivitäten und Stoffwechselvorgänge, welche zur Änderung der Durchblutung führen, mit hoher räumlicher Auflösung visualisiert werden. So wurden nach somatosensorischer Stimulation verlängerte bzw. verminderte Antworten in den sensorisch-integrativen



Arealen des Parietallappens festgestellt, welche eventuell auf dem verminderten viszeralem Input aufgrund von Immobilität oder durch den progressiven Krankheitsverlauf selbst beruhen (Lulé, Diekmann et al. 2010). Der Verlust körperlicher Funktionsfähigkeit scheint mit einer reduzierten Funktion von Strukturen des integrativen Kortex (Thalamus, Gyrus cinguli posterior und Lobus parietalis inferior) assoziiert zu sein (Lulé, Diekmann et al. 2010). Eine erhöhte kortikale Aktivität wurde hingegen im medialen Temporallappen proportional zum Verlust der körperlichen Funktionen registriert. Dies könnte auf einen Prozess hinweisen, der den Funktionsverlust anderer integrativer Strukturen des sensorischen Systems zu kompensieren versucht (Lulé, Diekmann et al. 2010).

Bei Studien mit motorischem Paradigma (Bewegung der oberen Extremität) kristallisierte sich insgesamt eine größere Aktivierung des primär- und prämotorischen Kortex und supplementärmotorischer Areale in frühen Krankheitsstadien sowie eine zusätzliche Rekrutierung von Arealen mit höheren motorischen Funktionen in Abhängigkeit der Beeinträchtigung v.a. des UMNs heraus. Die Autoren werten dies als Kompensationsmechanismus für den Verlust von Pyramidenzellen im M1 und die geringere interneuronale Inhibition. Dafür spricht ebenso, dass bei simplen motorischen Aufgaben Bereiche der Basalganglien aktiviert waren, welche sonst bei komplexer Bewegungsplanung aktiviert sind: bereits bestehende neuronale Bahnen werden zum Ausgleich des neuronalen Verlustes des M1 rekrutiert. Dieses Phänomen kann als funktionelle Anpassung an die Dysfunktion des CST angesehen werden und argumentiert für die kortikale Plastizität (Trojsi, Monsurrò et al. 2012).

Auffällig ist, dass bei Patienten mit Bulbärzeichen die kortikale Aktivierung (z.B. beim Schluckvorgang) in M1 und S1 herabgesetzt ist (Li, Chen et al. 2009, Kollwe, Münte et al. 2011), während Patienten ohne Bulbärbeteiligung beim Schluckakt eine Aktivierung ähnlich derer gesunder Kontrollpersonen aufweisen. Dem gegenüber steht eine erhöhte kortikale Aktivität beim Ausführen von Extremitätenbewegungen (Kollwe, Münte et al. 2011). Ähnliche Resultate wurden in MEG- Studien konstatiert (Teismann, Warnecke et al. 2011). So imponieren bei der vorliegenden Studie die erhöhten kortikalen Antworten der Patienten mit bulbärem Onset im Bereich 28-46 ms nach Reizung des linken Medianus ( $p < 0,05$ ), 28-46 ms nach Medianusreizung rechts ( $p = 0,103$ ) und 17-27 ms nach Medianusreizung links ( $p = 0,076$ ). Beim Ausführen von Fingerbewegungen wurde mittels EEG eine reduzierte kortikale

Aktivität der primär sensomotorischen Areale bei Patienten mit erheblicher Beeinträchtigung der UMN und geringer motorischer Schwäche demonstriert (Inuggi, Riva et al. 2011). Dieses Kollektiv zeigte zudem eine Rekrutierung der ipsilateralen prämotorischen Areale, was auf eine reduzierte Inhibition (intrakortikal/interhemisphärisch) oder eine Erhöhung der kortikalen Exzitabilität schließen lässt. Insgesamt scheint die bewegungsassoziierte Rekrutierung ein Hinweis auf einen möglicherweise ablaufenden Kompensationsprozess für den Neuronenverlust darzustellen.

Änderungen der strukturellen Konnektivität können zudem mithilfe von Diffusion-Tensor Imaging (DTI) und Voxel basierter Morphometrie dargestellt werden. So wurden Dysfunktionen der Projektionsfasern von multisensorischen und -modalen (z.B. Gyrus cinguli) Arealen aufgezeigt (Sage, Peeters et al. 2007, Lulé, Diekmann et al. 2010). Im zeitlichen Verlauf fielen signifikante Reduktionen der fraktionalen Anisotropie (FA) im gesamten Bereich des CST bei bulbärer und spinaler ALS auf (Ellis, Suckling et al. 2001, van der Graaff, Sage et al. 2011, Iglesias, Sangari et al. 2015). Zahlreiche Traktographie Studien konnten bereits signifikant niedrigere FA-Werte im hinteren Anteil der Capsula interna, der Substantia alba des CST sowie der Pedunculi cerebri bei ALS-Patienten darstellen (Sage, Peeters et al. 2007, Wong, Concha et al. 2007, Senda, Ito et al. 2009). Ähnliche Veränderungen zeigten sich in extramotorischen Arealen (Corpus callosum, frontale weiße Substanz, Thalamus, Hippocampus, Hirnstamm) (Sage, Peeters et al. 2007, van der Graaff, Sage et al. 2011, Müller, Turner et al. 2016). Insbesondere die Teile des Nucleus ventralis anterior thalami, welche Projektionsfasern in die präfrontalen Kortex beinhalten, waren bei Patienten mit bulbärer ALS betroffen. Dem gegenüber stellte sich bei der Gruppe der spinalen ALS eine reduzierte FA im Bereich des Nucleus ventralis anterior thalami, welcher in die primärmotorischen und prämotorischen Areale projiziert, dar. Infolge des Untergangs der Interhemisphärenfasern erklären sich eine verminderte transcallosale Inhibition sowie unwillkürliche „spiegelbildliche Mitbewegungen“ in kontralateralen homologen Muskelgruppen während unilateraler Willkürbewegungen (Agosta, Pagani et al. 2007, Wittstock, Wolters et al. 2007, Ciccarelli, Behrens et al. 2009). Von den Autoren wird ein Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung bzw. psychiatrischen Symptomen und der Atrophie des

Genu corporis callosi vermutet, da dieses orbitofrontale und (prä-)frontale Areale verbindet (Phukan, Pender et al. 2007, van der Graaff, Sage et al. 2011).

Aufgrund des eingeschränkten efferenten und reafferenten neuronalen Informationsflusses infolge progressiven motorischen Funktionsverlustes konnte insgesamt ein komplexes Bild von Läsionen der Substantia alba einerseits und sowohl erhöhter als auch verminderter neuronaler Aktivität gezeichnet werden. Ursächlich kann eine Sekundärdegeneration der propriozeptiven Faserzüge zwischen S1, prämotorischem Kortex und Parietallappen sein (Sage, Peeters et al. 2007). Auch sekundärsensorische Areale sind möglicherweise betroffen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren magnetenzephalographisch registrierte SEPs, wodurch der Augenmerk auf die somatosensorische Integration bei der ansonsten durch Verlust der Motoneurone charakterisierten ALS gelegt wurde. Aufgrund vorangehender Publikationen, welche pathohistologische, radiologische und elektrophysiologische Unterschiede konstatierten (Abrahams, Goldstein et al. 2005, Grosskreutz, Kaufmann et al. 2006, Brettschneider, Del Tredici et al. 2013, Bede and Hardiman 2014, de Carvalho, Turkman et al. 2014), wären kortikale Auffälligkeiten zu erwarten. So konnte in einer aktuellen Studie ein statistisch nicht signifikanter Unterschied der Amplitude der N20-Komponente nach Medianusreizung bei ALS-Patienten nachgewiesen werden; die Komponentenamplituden waren im Vergleich zur Kontrollgruppe kleiner (Iglesias, Sangari et al. 2015). In der hier vorliegenden Arbeit wies das Patientenkollektiv eher höhere N20- Amplituden auf. So müssen die lediglich marginalen Unterschiede der zwei Probandenkollektive und die resultierende geringe Signifikanz unserer Ergebnisse kritisch hinterfragt werden

Die Größe der Gruppen war zunächst einmal relativ klein, sodass mögliche Unterschiede kein signifikantes Niveau erreicht haben können. Zudem wurden zahlreiche Daten verworfen, da das Signal-Rausch-Verhältnis ( $\text{Signal} < \text{dreifache obere Rauschgrenze}$ ) zu niedrig war. Durch die manuelle Artefaktbereinigung und die strikten Signalkriterien können pathologische Dipole sowohl qualitativ als auch quantitativ nicht erfasst bzw. nicht erkannt und somit eliminiert worden sein (Boyajian, Amo et al. 2008).

Zudem entsprechen die physiologischen Alterungsprozesse der Motoneurone der pathophysiologischen Motoneuron-Degeneration der ALS: sowohl erhöhte Latenzen als auch eine Verlangsamung wurden aufgezeigt (Drechsler 1978, Strengé and Hedderich 1982, Stephen, Ranken et al. 2006). Die Amplitudenveränderungen wurden von den Autoren meist als Korrelat der altersabhängigen verminderten Inhibition gesehen: infolge der fehlenden Dämpfung der afferenten Signale resultieren höheramplitudige kortikale Antworten (Drechsler 1978, Dustman, Emmerson et al. 1996). So sind die altersphysiologischen Änderungen nicht Ausdruck einer quantitativen Änderung der Neurone, sondern vielmehr einer Verminderung der inhibitorischen Synapsen (Brunso-Bechtold, Linville et al. 2000). Ähnliche Ansätze gelten für die ALS: infolge fehlender Inhibition resultieren großflächigere Aktivierungen bzw. zusätzliche Rekrutierungen primär nicht-involvierter Areale. Die Signal-Regionalität geht verloren; es resultieren „verwaschene“ Signale. Ursächlich für altersabhängige Komponentenveränderungen werden periphere Veränderungen, z.B. verlangsamte Antworten und verminderte Propriozeption, aber auch zentralnervöse, wie erhöhte Exzitabilität (Huttunen, Wikstrom et al. 1999) diskutiert. Auch hier zeichnen sich Parallelen zur ALS ab: Einschränkungen der peripheren Sensibilität als auch erhöhte kortikale Erregbarkeit wurden zuvor konstatiert (Davison C 1936, Bae, Simon et al. 2013).

Bei ALS-Patienten konnte eine signifikant verlängerte CCT nach Medianusreizung (Hamada, Hanajima et al. 2007, Iglesias, Sangari et al. 2015) aufgewiesen werden. Einige Autoren führen dies auf eine Leitungsstörung der afferenten Potentiale im lemniskalen System zum Kortex zurück (Cosi, Poloni et al. 1984); andere argumentieren, dass keine Leitungsverzögerung an sich auftrete, sondern die verlängerte CCT Folge der verzögerten N20-Generierung und somit einer Veränderung in der zentralsensorischen Prozessierung sei (Hamada, Hanajima et al. 2007). Auch im Alter wurde eine verlängerte CCT beschrieben (Hume, Cant et al. 1982, Shaw 1992). Nach SEP demonstrierten Stephen et al. ähnlich vorhergehender Publikationen eine signifikant verlängerte Latenz und erhöhte Amplitude des 1. Peaks (ca. 22 ms) bei älteren Probanden (Strengé and Hedderich 1982, Kazis, Vlaikidis et al. 1983, Shaw 1992, Stephen, Ranken et al. 2006). Die Amplitude der N20 scheint sich zwischen dem 10. und 39. Lebensjahr zu vermindern, um anschließend bis zum Ende der 7. Lebensdekade zu wachsen (Hume, Cant et al. 1982). Die P35 stellte sich höheramplitudig und länger andauernd bei den jungen

Probanden dar, wobei die Autoren dies auf eine höhere Variabilität zurückführen; der 3. Peak (ca. 47 ms) zeigte keinen Unterschied zwischen den zwei Probandenkollektiven.

EEG-Veränderungen lassen sich im Alter selten finden; Verlangsamungen des  $\alpha$ -Rhythmus (8-13 Hz) sind jedoch bekannt. Zudem wurden temporal isolierte bzw. intermittierende slow waves bei ca. 30% der Probanden über 65 Jahren nachgewiesen, wobei das morphologische Korrelat unbekannt ist (Smith 2005). Bei ALS-Patienten zeigten Mai et. al. eine verminderte  $\alpha$ -Aktivität in den zentralen Regionen auf, wohingegen der Grad der  $\delta$ - und  $\theta$ -Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht reduziert war. Minimale EEG-Veränderungen könnten auf Verlust von Zellen im somatomotorischen Kortex beruhen (Mai, Facchetti et al. 1998). Bei Patienten mit FTD sind teilweise Aktivitätsverlangsamungen bekannt (Smith 2005); eine Reduktion der  $\alpha$ -Aktivität sowie Zunahme der  $\delta$ - und  $\theta$ -Aktivität kann Hinweise auf eine bestehende Demenzerkrankung liefern. Da jedoch im Alter eine eventuelle präklinische Demenzerkrankung bestehen kann; werden auch beim EEG nur geringe Signalunterschiede zwischen ALS-Patienten und altersgematchten Kontrollen beobachtet.

Zudem scheinen sowohl im Alter als auch bei ALS-Patienten ähnliche Veränderungen der kortikalen Aktivität aufzutreten. Sogenannte Slow wave-Komplexe werden typischerweise bei Erkrankungen mit einhergehenden begrenzten neuroanatomischen Läsionen und somit pathologischer zerebraler Funktion (Atrophie, Ischämie, Apoplex, Neoplasie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Depressionen etc.) gefunden (Leirer, Wienbruch et al. 2011). Zwar sind weder die ALS noch der physiologische zerebrale Alterungsprozess mit einer solchen scharfen kortikalen Läsion assoziiert, jedoch zeigten Boyajian et. al mit dieser Methode Cluster regionaler hochamplitudiger slow waves (vorrangig 3-7 Hz) bei ALS-Patienten. Diese waren vor allem in prämotorischen und supplementärmotorischen Arealen der Frontallappen, des vorderen bis medialen Gyrus cinguli und der Temporal- und Parietallappen lokalisiert (Boyajian, Amo et al. 2008). Wienbruch et. al fanden eine verminderte Dichte der Slow wave Dipole mit zunehmendem Alter, allerdings bestand kein Zusammenhang zwischen der  $\delta$ -Dipoldichte und der kognitiven Funktion (Leirer, Wienbruch et al. 2011). Ein erhöhtes Aufkommen der Slow-Wave-Dipole kann daher

nur in Kombination mit einer altersgematchten Kontrollgruppe demonstriert werden. Dies war in der vorliegenden Studie meist, sehr selten aber nur bedingt möglich.

Eine Verminderung der frontalen weißen Substanz bei ALS-Patienten gegenüber gesunden Probanden konnte in einigen Studien demonstriert werden (Sage, Peeters et al. 2007, Ciccarelli, Behrens et al. 2009), wobei der Grad der kognitiven Dysfunktion mit dem Grad der strukturellen Degeneration zu korrelieren scheint (Abrahams, Goldstein et al. 2005). Teilweise bestehen bereits extramotorische Strukturanomalien ohne Hinweis auf neuropsychologische Veränderungen (Abrahams, Goldstein et al. 2005). Leider konnten wir keine Korrelation der kortikalen Aktivität mit der kognitiven Leistung der Probanden durchführen, da die Teilnahme an den Fragebögen (MMST, FAB) nur sehr unvollständig war. Zukünftige Studien werden nötig sein, um diesen Zusammenhang klären zu können und Veränderungen der extramotorischen Areale bei ALS-Patienten darzustellen.

Geschlechtsabhängige Unterschiede der Latenzen und Amplitudengröße nach Medianusstimulation sind bekannt (Huttunen, Wikstrom et al. 1999, Stephen, Ranken et al. 2006); in der vorliegenden Studie wurden daher geschlechtsgematchte Kontrollen rekrutiert.

Ein weiteres Argument ist, dass nicht alle Probanden während des gesamten Zeitraumes der Messung wach blieben. Insbesondere die ALS-Patienten fielen zeitweise aufgrund des strapaziösen und beschwerlichen Tagesablaufes und ihrer Erschöpfung in den Schlaf. Im Rahmen elektroenzephalographischer Studien sind SEPs wie die N20 im Schlaf niedrigamplitudiger und mit längeren Latenzen verbunden (Yamada, Kameyama et al. 1988). Magnetenzephalographisch ließen sich solche schlafinduzierten Veränderungen der SEPs jedoch bisher nicht verzeichnen (Kitamura, Kakigi et al. 1996). Zuletzt existierten bis zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit keine vergleichbaren Studien, deren Kriterien und Studiendesign eine Orientierungshilfe hätten bieten können.

Weiterhin muss in Erwägung gezogen werden, dass keine Unterschiede zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen existieren. So untersuchten bereits Jusic et Milic die Amplitude der Nerven-Aktionspotentiale nach Reizung des N. medianus und Ableitung am Ellenbogen (Jusić and Milić 1972) bei ALS-Patienten. Zwar war aufgrund des Verlustes motorischer Einheiten und der extremen Atrophie der

Handmuskulatur die direkte Muskelantwort bei ALS-Patienten reduziert, dennoch fand sich hier keine pathologische Morphologie, Dauer oder Amplitude der SEPs. Weder die Nervenaktionspotentiale noch die NLG waren statistisch signifikant verändert gegenüber gesunden Kontrollen.

Einen weiteren Ansatz bietet die Untersuchungstechnik. Zwar zeichnet sich die MEG durch eine hohe temporale und spatiale Auflösung aus, die radialen Komponenten der neuronalen Ströme (Hämäläinen, Hari et al. 1993) und somit möglicherweise pathologische Dipole bzw. nur diskrete Unterschiede werden nicht erfasst. Neuronale Aktivitäten in den Sulci können nachgewiesen werden, nicht aber diese auf den Gyri bzw. der zerebralen Oberfläche und am Sulcusgrund. Zusätzlich wurden bei dieser Studie keine individuellen MRT-Untersuchungen durchgeführt, weswegen die Dipolquellen nicht exakt anatomisch lokalisiert werden konnten. Dennoch suggerieren die farblichen Abbildungen, dass die kortikalen Antworten aus den sensomotorischen Arealen bzw. dem S1 stammen könnten. Die fehlende Signifikanz kann durch den Ansatz des Verlustes der Signal-Regionalität erklärt werden. Die - lokal- abgeschwächte Signalintensität kann somit Korrelat des Verlustes der lateralen Inhibition sein. Infolge der fehlenden Hemmung werden relativ große Areale aktiviert, welche nicht mehr dem zugehörigen regionalen MEG-Signal zugeordnet werden können. Die fehlende Signifikanz der Nervi mediani gegenüber dem Druckstimulator ist nicht erklärlich; eine übermäßige Koaktivierung angrenzender Areale könnte als Ansatz gewertet werden. Durch Aktivierung eines großen kortikalen Bereiches resultiert ein nunmehr „verschwommenes“ Signal. Da die MEG typischerweise fokale Antworten registriert, kann die spatiale Abgrenzung nur noch ungenau erfolgen. Nach Datenanalyse mit nichtparametrischer Permutationsstatistik lässt sich bis auf den AIR kein signifikanter Unterschied darstellen, jedoch sind Trends zu erkennen (z.B. NML); hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Weiterhin ist es denkbar, dass die bestehenden Unterschiede der Kollektive durch die Größe der in der Statistik betrachteten Zeitintervalle maskiert worden sind, da Unterschiede im MEG typischerweise nur während kurzer Latenzen auftreten. Da feste Zeitintervalle post stimulationem verglichen wurden, erfassten wir möglicherweise bestehende Latenzveränderungen der einzelnen Komponenten nicht mit.

Inwieweit die Kompensationsprozesse auch noch in fortgeschrittenen Stadien greifen, bleibt noch offen. Infolge der Veränderung motorischer als auch extramotorischer Areale verstärkt sich die Hypothese einer Multisystemerkrankung; dies bietet einen Ansatz für zukünftige Studien.



## 9. Schlussfolgerungen und Ausblick

Bei der vorliegenden Studie stellte sich die Frage, wie stark sich die Beeinträchtigung der Pyramidenbahn und des motorischen Systems auf die sensomotorische Integration auswirkt. Zwar ließen sich Veränderungen in S1 und S2 finden, allerdings waren diese nicht so ausgeprägt wie erwartet. Leichte pathologische Veränderungen der Fasern zwischen S1 und M1 würden erwartungsgemäß zu einer Änderung der sensomotorischen Integration führen. Bei der vorliegenden Studie wurden zwar keine grundlegenden Veränderungen gegenüber gesunden Kontrollpersonen dargestellt; jedoch konnten Tendenzen aufgezeigt werden. So stellte sich die Amplitude der Magnetometersignale nach Reizung des rechten Zeigefingers beim Kontrollkollektiv signifikant größer dar. Außerdem wurden marginal signifikante Unterschiede bei den Signalen der Magnetometer nach Reizung des NML und des AIR festgestellt; hier imponierte die Amplitude des Patientenkollektivs größer. Signifikante Unterschiede der kortikalen Antworten nach mechanischer Indexstimulation und elektrischer Medianusstimulation ergaben sich zwischen Patienten mit bulbärem Onset und jenen mit spinalem Onset. Dies deckt sich mit bekannten Daten (Kollewe, Münte et al. 2011).

Aus den gewonnenen Daten lässt sich nicht schlussfolgern, dass das sensorische System bei ALS-Patienten auf Kortexebene weitestgehend intakt ist. Die Ergebnisse vorangehender Studien legen das Konzept einer Multisystemerkrankung – im Gegensatz zum bisherigen Verständnis einer reinen Motoneuronenerkrankung – nahe. Die fehlende Korrelation mit der klinischen Variable ALS-FRS und der Krankheitsdauer kann im Sinne der Heterogenität der Erkrankung angesehen werden.

Bisher wird die Diagnose einer pathologischen Funktion des UMN rein klinisch gestellt, wobei die Untersuchung subjektiv und die Erkrankung gegebenenfalls noch nicht symptomatisch sein kann. Ein objektiver Marker fehlt sowohl für die klinische Untersuchung als auch im Rahmen der Forschung. (Boyajian, Amo et al. 2008). Die Möglichkeit einer Ausschluss- und/oder Frühdiagnose zöge diagnostische und therapeutische Konsequenzen nach sich.

MEG Änderungen konnten diskret aufgewiesen werden und liefern wertvolle Hinweise für die Pathologie der Erkrankung. Aus der vorliegenden Untersuchung ergibt sich jedoch kein ausreichendes Trennvermögen bzw. keine ausreichende

Trennschärfe für die Verwertung der MEG als diagnostisches Werkzeug. Allerdings könnte mithilfe der MEG die objektivierbare Dipolverteilung als Biomarker des Krankheitsprozesses in Gruppen von Patienten genutzt werden. Zukünftig werden weitere Studien mit größeren Probandenkollektiven als auch altersgematchten Kontrollpersonen von Nöten sein, um die kortikale Prozessierung sensorischer Paradigma bei dieser motorischen Erkrankung evaluieren zu können. Unabdingbar für kommende Untersuchungen ist die Standardisierung sowohl von Einschlusskriterien als auch der Datenerhebung und –verarbeitung. Zudem erscheinen Longitudinalstudien nötig, um Pathologien und Veränderungen der sensomotorischen Integration via MEG bei ALS-Patienten zu erfassen

## 10. Literaturverzeichnis

Abalkhail, H., J. Mitchell, J. Habgood, R. Orrell and J. de Belleruche (2003). "A new familial amyotrophic lateral sclerosis locus on chromosome 16q12.1-16q12.2." Am J Hum Genet **73**(2): 383-389.

Abe, K., H. Fujimura, K. Toyooka, S. Sakoda, S. Yorifuji and T. Yanagihara (1997). "Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Sci **148**(1): 95-100.

Abrahams, S., L. Goldstein, J. Suckling, V. Ng, A. Simmons, X. Chitnis, L. Atkins, S. Williams and P. Leigh (2005). "Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol **252**(3): 321-331.

Abrahams, S., P. Leigh, A. Harvey, G. Vythelingum, D. Gris  and L. Goldstein (2000). "Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)." Neuropsychologia **38**(6): 734-747.

Adamek, D., B. Tomik, A. Pich r, J. Ka za and A. Szczudlik (2002). "The heterogeneity of neuropathological changes in amyotrophic lateral sclerosis. A review of own autopsy material." Folia Neuropathol **40**(3): 119-124.

Adler, G. and A. C. Nacimiento (1988). "Age-dependent changes of short-latency somatosensory evoked potentials in healthy adults." Appl Neurophysiol **51**(1): 55-59.

Agosta, F., E. Pagani, M. A. Rocca, D. Caputo, M. Perini, F. Salvi, A. Prella and M. Filippi (2007). "Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability." Hum Brain Mapp **28**(12): 1430-1438.

Al-Chalabi, A., P. Andersen, P. Nilsson, B. Chioza, J. Andersson, C. Russ, C. Shaw, J. Powell and P. Leigh (1999). "Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis." Hum Mol Genet **8**(2): 157-164.

Andersen, P. (2000). "Genetic factors in the early diagnosis of ALS." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1 Suppl 1**: S31-42.

Anziska, B. and R. Q. Cracco (1980). "Short latency somatosensory evoked potentials: studies in patients with focal neurological disease." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **49**(3-4): 227-239.

Anziska, B. J. and R. Q. Cracco (1983). "Short-latency somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in patients with diffuse neurologic disease." Neurology **33**(8): 989-993.

Armon, C., L. Kurland, J. Daube and P. O'Brien (1991). "Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis." Neurology **41**(7): 1077-1084.

Averback, P. and P. Crocker (1982). "Regular involvement of Clarke's nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis." Arch Neurol **39**(3): 155-156.

Baayen, J. C., A. de Jongh, C. J. Stam, J. C. de Munck, J. J. Jonkman, D. G. Trenit , H. W. Berendse, A. M. van Walsum, J. J. Heimans, M. Puligheddu, J. A. Castelijns and W. P. Vandertop (2003). "Localization of slow wave activity in patients with tumor-associated epilepsy." Brain Topogr **16**(2): 85-93.

- Bae, J. S., N. G. Simon, P. Menon, S. Vucic and M. C. Kiernan (2013). "The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis." J Clin Neurol **9**(2): 65-74.
- Beck, M., R. Giess, T. Magnus, I. Puls, K. Reiners, K. Toyka and M. Naumann (2002). "Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(1): 68-70.
- Bede, P. and O. Hardiman (2014). "Lessons of ALS imaging: Pitfalls and future directions - A critical review." Neuroimage Clin **4**: 436-443.
- Bell, A. J. and T. J. Sejnowski (1995). "An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution." Neural Comput **7**(6): 1129-1159.
- Bensimon, G., L. Lacomblez and V. Meininger (1994). "A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group." N Engl J Med **330**(9): 585-591.
- Bettencourt, C. and H. Houlden (2015). "Exome sequencing uncovers hidden pathways in familial and sporadic ALS." Nat Neurosci **18**(5): 611-613.
- Borasio, G., W. Robberecht, P. Leigh, J. Emile, R. Guilloff, F. Jerusalem, V. Silani, P. Vos, J. Wokke and T. Dobbins (1998). "A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. European ALS/IGF-I Study Group." Neurology **51**(2): 583-586.
- Borasio, G. D. and R. G. Miller (2001). "Clinical characteristics and management of ALS." Semin Neurol **21**(2): 155-166.
- Bosch, E. P., T. Yamada and J. Kimura (1985). "Somatosensory evoked potentials in motor neuron disease." Muscle Nerve **8**(7): 556-562.
- Boyajian, R. A., C. Amo, S. M. Otis, J. S. Romine and R. A. Smith (2008). "Magnetic source imaging of cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis." Am J Phys Med Rehabil **87**(6): 427-437.
- Braak, H., J. Brettschneider, A. C. Ludolph, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski and K. Del Tredici (2013). "Amyotrophic lateral sclerosis-a model of corticofugal axonal spread." Nat Rev Neurol **9**(12): 708-714.
- Brettschneider, J., K. Del Tredici, J. B. Toledo, J. L. Robinson, D. J. Irwin, M. Grossman, E. Suh, V. M. Van Deerlin, E. M. Wood, Y. Baek, L. Kwong, E. B. Lee, L. Elman, L. McCluskey, L. Fang, S. Feldengut, A. C. Ludolph, V. M. Lee, H. Braak and J. Q. Trojanowski (2013). "Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis." Ann Neurol **74**(1): 20-38.
- Brooks, B., R. Miller, M. Swash and T. Munsat (2000). "El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1**(5): 293-299.
- Brownell, B., D. Oppenheimer and J. Hughes (1970). "The central nervous system in motor neurone disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(3): 338-357.
- Brunso-Bechtold, J. K., M. C. Linville and W. E. Sonntag (2000). Age-related synaptic changes in sensorimotor cortex of the Brown Norway X fischer 344 rat. Brain Res. Netherlands. **872**: 125-133.
- Cascino, G. D., S. R. Ring, P. J. King, R. H. Brown and K. H. Chiappa (1988). "Evoked potentials in motor system diseases." Neurology **38**(2): 231-238.

Cedarbaum, J. and N. Stambler (1997). "Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials." J Neurol Sci **152 Suppl 1**: S1-9.

Cedarbaum, J., N. Stambler, E. Malta, C. Fuller, D. Hilt, B. Thurmond and A. Nakanishi (1999). "The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III)." J Neurol Sci **169**(1-2): 13-21.

Charité Campus Virchow Klinikum, A. f. A. u. a. M. (2012). "Ambulanz für Amyotrophe Lateralsklerose ALS der Charite Berlin." from <http://als-charite.de/>.

Cheung, G., M. Gawel, P. Cooper, R. Farb, L. Ang and M. Gawal (1995). "Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings." Radiology **194**(1): 263-270.

Ciccarelli, O., T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, K. Talbot, R. W. Orrell, R. S. Howard, R. G. Nunes, D. H. Miller, P. M. Matthews, A. J. Thompson and S. M. Smith (2009). "Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics." Hum Brain Mapp **30**(2): 615-624.

Constantinovici, A. (1993). "Abnormal somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis." Rom J Neurol Psychiatry **31**(3-4): 273-278.

Cornblath, D. R., R. W. Kunkl, E. D. Mellits, S. A. Quaskey, L. Clawson, A. Pestronk and D. B. Drachman (1992). "Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis." Muscle Nerve **15**(10): 1111-1115.

Cosi, V., M. Poloni, L. Mazzini and R. Callieco (1984). "Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **47**(8): 857-861.

Cudkowicz, M., J. Shefner, D. Schoenfeld, R. J. Brown, H. Johnson, M. Qureshi, M. Jacobs, J. Rothstein, S. Appel, R. Pascuzzi, T. Heiman-Patterson, P. Donofrio, W. David, J. Russell, R. Tandan, E. Piro, K. Felice, J. Rosenfeld, R. Mandler, G. Sachs, W. Bradley, E. Raynor, G. Baquis, J. Belsh, S. Novella, J. Goldstein and J. Hulihan (2003). "A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis." Neurology **61**(4): 456-464.

Cudkowicz, M., J. Shefner, D. Schoenfeld, H. Zhang, K. Andreasson, J. Rothstein and D. Drachman (2006). "Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis." Ann Neurol **60**(1): 22-31.

Dasheiff, R., M. Drake, A. Brendle and C. Erwin (1985). "Abnormal somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **60**(4): 306-311.

Davison C, W. I. (1936). "Amyotrophic lateral sclerosis with involvement of posterior column and sensory disturbances: A clinicopathologic study." Archives of Neurology And Psychiatry **35**(2): 229-239.

de Carvalho, M., R. Dengler, A. Eisen, J. England, R. Kaji, J. Kimura, K. Mills, H. Mitsumoto, H. Nodera, J. Shefner and M. Swash (2008). "Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS." Clin Neurophysiol **119**(3): 497-503.

de Carvalho, M. and M. Swash (2000). "Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis." Muscle Nerve **23**(3): 344-352.

de Carvalho, M. and M. Swash (2000). "Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis." Muscle Nerve **23**(3): 344-352.

de Carvalho, M., A. Turkman and M. Swash (2014). "Sensitivity of MUP parameters in detecting change in early ALS." Clin Neurophysiol **125**(1): 166-169.

Delank, H.-W. and W. Gehlen (2006). Neurologie. Stuttgart, Thieme.

Desmedt, J. E. and G. Cheron (1982). "Somatosensory evoked potentials in man: subcortical and cortical components and their neural basis." Ann N Y Acad Sci **388**: 388-411.

Desnuelle, C., M. Dib, C. Garrel and A. Favier (2001). "A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **2**(1): 9-18.

Dickson, D. (2003). Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders. Basel, Switzerland, International Society of Neuropathology.

Donders Institute for Brain, C. a. B. (2012). "start – FieldTrip." from <http://fieldtrip.fcdonders.nl/>.

Doñamayor, N., J. Marco-Pallarés, M. Heldmann, M. A. Schoenfeld and T. F. Münte (2011). "Temporal dynamics of reward processing revealed by magnetoencephalography." Hum Brain Mapp **32**(12): 2228-2240.

Drechsler, F. (1978). "Quantitative analysis of neurophysiological processes of the aging CNS." J Neurol **218**(3): 197-213.

Dubois, B., A. Slachevsky, I. Litvan and B. Pillon (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology **55**(11): 1621-1626.

Dunckley, T., M. Huentelman, D. Craig, J. Pearson, S. Szelinger, K. Joshipura, R. Halperin, C. Stamper, K. Jensen, D. Letizia, S. Hesterlee, A. Pestronk, T. Levine, T. Bertorini, M. Graves, T. Mozaffar, C. Jackson, P. Bosch, A. McVey, A. Dick, R. Barohn, C. Lomen-Hoerth, J. Rosenfeld, D. O'connor, K. Zhang, R. Crook, H. Ryberg, M. Hutton, J. Katz, E. Simpson, H. Mitsumoto, R. Bowser, R. Miller, S. Appel and D. Stephan (2007). "Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis." N Engl J Med **357**(8): 775-788.

Dustman, R. E., R. Y. Emmerson and D. E. Shearer (1996). Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. Brain Cogn. United States. **30**: 109-126.

Dyck, P. J., J. C. Stevens, D. W. Mulder and R. E. Espinosa (1975). "Frequency of nerve fiber degeneration of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Morphometry of deep and superficial peroneal nerves." Neurology **25**(8): 781-785.

Ebersole, J. (1997). "Magnetoencephalography/magnetic source imaging in the assessment of patients with epilepsy." Epilepsia **38 Suppl 4**: S1-5.

Eisen, A. (2009). "Amyotrophic lateral sclerosis: A 40-year personal perspective." J Clin Neurosci **16**(4): 505-512.

Eisen, A. and S. Kuwabara (2012). "The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**(4): 399-403.

Eisen, A. and P. J. Shaw (2007). Motor neuron disorders and related diseases. Edinburgh ; New York, Elsevier.

Elekta, N. (2005). Elekta Neuromag System Hardware User's Manual. Helsinki, Finland.

Ellis, C. M., J. Suckling, E. Amaro, E. T. Bullmore, A. Simmons, S. C. Williams and P. N. Leigh (2001). "Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS." Neurology **57**(9): 1571-1578.

EuroQol-Group (1990). "EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life." Health Policy **16**(3): 199-208.

Fagaly, R. L. (1990). "Neuromagnetic instrumentation." Adv Neurol **54**: 11-32.

Figlewicz, D., A. Krizus, M. Martinoli, V. Meininger, M. Dib, G. Rouleau and J. Julien (1994). "Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis." Hum Mol Genet **3**(10): 1757-1761.

Figlewicz, D. and R. Orrell (2003). "The genetics of motor neuron diseases." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **4**(4): 225-231.

Folstein, M., S. Folstein and P. McHugh (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Folstein, M., L. Robins and J. Helzer (1983). "The Mini-Mental State Examination." Arch Gen Psychiatry **40**(7): 812.

Forss, N., R. Hari, R. Salmelin, A. Ahonen, M. Hämäläinen, M. Kajola, J. Knuutila and J. Simola (1994). "Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation." Exp Brain Res **99**(2): 309-315.

Forss, N., V. Jousmäki and R. Hari (1995). "Interaction between afferent input from fingers in human somatosensory cortex." Brain Res **685**(1-2): 68-76.

Forss, N., R. Salmelin and R. Hari (1994). "Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(6): 510-517.

Frackowiak, R. S. J. (1997). Human brain function. San Diego, Academic Press.

Friedlander, W. J. (1956). "EEG changes in amyotrophic lateral sclerosis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **8**(4): 678-681.

Friedrich-Baur-Institut. (2009). "[www.baur-institut.de](http://www.baur-institut.de)."

Gallagher, J. (1989). "Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin." Acta Neurol Scand **80**(2): 114-117.

Gastl, R. and A. Ludolph (2007). "[Amyotrophic lateral sclerosis]." Nervenarzt **78**(12): 1449-1457; quiz 1458-1449.

Goodin, D., H. Rowley and R. Olney (1988). "Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis." Ann Neurol **23**(4): 418-420.

Gordon, P., R. Miller and D. Moore (2004). "ALSFRS-R." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **5 Suppl 1**: 90-93.

Gresham, L., C. Molgaard, A. Golbeck and R. Smith (1986). "Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study." Neuroepidemiology **5**(1): 29-38.

Grosskreutz, J., J. Kaufmann, J. Frädrieh, R. Dengler, H. Heinze and T. Peschel (2006). "Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis." BMC Neurol **6**: 17.

Guillain, G., I. Bertrand and J. Godet-Guillain (1940). Modifications de l'électroencéphalogramme au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Paris, C. R. Soc. Biol.: 136:462.

Hamada, M., R. Hanajima, Y. Terao, F. Sato, T. Okano, K. Yuasa, T. Furubayashi, S. Okabe, N. Arai and Y. Ugawa (2007). "Median nerve somatosensory evoked potentials and their high-frequency oscillations in amyotrophic lateral sclerosis." Clin Neurophysiol **118**(4): 877-886.

Hammad, M., A. Silva, J. Glass, J. T. Sladky and M. Benatar (2007). "Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS." Neurology **69**(24): 2236-2242.

Hammer, R. J., U. Tomiyasu and A. Scheibel (1979). "Degeneration of the human Betz cell due to amyotrophic lateral sclerosis." Exp Neurol **63**(2): 336-346.

Hand, C., J. Khoris, F. Salachas, F. Gros-Louis, A. Lopes, V. Mayeux-Portas, C. Brewer, R. J. Brown, V. Meininger, W. Camu and G. Rouleau (2002). "A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q." Am J Hum Genet **70**(1): 251-256.

Hari, R. and N. Forss (1999). "Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **354**(1387): 1145-1154.

Hari, R. and O. V. Lounasmaa (1989). "Recording and interpretation of cerebral magnetic fields." Science **244**(4903): 432-436.

Heidrich, R., H. Krause and K. Koch (1982). "Empfindungs- und Sensibilitätsstörungen bei amyotropher Lateralsklerose (ALS). [Paralgesia and perception disorders in amyotrophic lateral sclerosis.]" Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie **34**(2): 107-110.

Hervias, I., M. Beal and G. Manfredi (2006). "Mitochondrial dysfunction and amyotrophic lateral sclerosis." Muscle Nerve **33**(5): 598-608.

Hirano, A. (1996). "Neuropathology of ALS: an overview." Neurology **47**(4 Suppl 2): S63-66.

Hoke, M. (1990). "Objective evidence for tinnitus in auditory-evoked magnetic fields." Acta Otolaryngol Suppl **476**: 189-194.

Holmes, A. P., R. C. Blair, J. D. Watson and I. Ford (1996). "Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments." J Cereb Blood Flow Metab **16**(1): 7-22.

Hudson, A., J. Kiernan, D. Munoz, C. Pringle, W. Brown and G. Ebers (1993). "Clinicopathological features of primary lateral sclerosis are different from amyotrophic lateral sclerosis." Brain Res Bull **30**(3-4): 359-364.



Hume, A. L., B. R. Cant, N. A. Shaw and J. C. Cowan (1982). "Central somatosensory conduction time from 10 to 79 years." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **54**(1): 49-54.

Huttunen, J., H. Wikstrom, O. Salonen and R. J. Ilmoniemi (1999). Human somatosensory cortical activation strengths: comparison between males and females and age-related changes. Brain Res. Netherlands, 1999 Elsevier Science B.V. **818**: 196-203.

Hämäläinen, M., R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila and O. V. Lounasmaa (1993). "Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain." Reviews of Modern Physics **65**(2): 413-497.

Iglesias, C., S. Sangari, M. M. El Mendili, H. Benali, V. Marchand-Pauvert and P. F. Pradat (2015). "Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis." BMJ Open **5**(2): e007659.

Ince, P., J. Lowe and P. Shaw (1998). "Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology." Neuropathol Appl Neurobiol **24**(2): 104-117.

Inuggi, A., N. Riva, J. J. González-Rosa, S. Amadio, N. Amato, R. Fazio, U. Del Carro, G. Comi and L. Leocani (2011). "Compensatory movement-related recruitment in amyotrophic lateral sclerosis patients with dominant upper motor neuron signs: an EEG source analysis study." Brain Res **1425**: 37-46.

Inui, K., X. Wang, Y. Tamura, Y. Kaneoke and R. Kakigi (2004). Serial processing in the human somatosensory system. Cereb Cortex. United States. **14**: 851-857.

Julien, J. and J. Beaulieu (2000). "Cytoskeletal abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: beneficial or detrimental effects?" J Neurol Sci **180**(1-2): 7-14.

Jusić, A. and S. Milić (1972). "Nerve potentials and afferent conduction velocities in the differential diagnosis of amyotrophy of the hand." J Neurol Neurosurg Psychiatry **35**(6): 861-864.

Jörg, J. (1977). Die elektrosensible Diagnostik in der Neurologie. Berlin {[u.a.]}, Springer.

Jörg, J. (1997). Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis : eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP ; mit 58 Tabellen. Berlin {[u.a.]}, Springer.

Kaas, J. (1991). "Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals." Annu Rev Neurosci **14**: 137-167.

Kandel, E. R. and J. H. Schwartz (2000). Principles of neural science. New York, McGraw-Hill.

Kanno, A., N. Nakasato, K. Hatanaka and T. Yoshimoto (2003). "Ipsilateral area 3b responses to median nerve somatosensory stimulation." Neuroimage **18**(1): 169-177.

Karhu, J., R. Hari, J. P. Mäkelä, J. Huttunen and J. Knuutila (1992). "Cortical somatosensory magnetic responses in multiple sclerosis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **83**(3): 192-200.

Karlowsky, C. (1999). Modulation früher Komponenten somatosensibel evozierter Felder des primär somatosensorischen Kortex durch selektive Aufmerksamkeit. Universität Jena, Lehrstuhl Biologische Psychologie.

- Kassubek, J., P. Sörös, H. Kober, C. Stippich and J. B. Vieth (1999). "Focal slow and beta brain activity in patients with multiple sclerosis revealed by magnetoencephalography." Brain Topogr **11**(3): 193-200.
- Kawamura, T., N. Nakasato, K. Seki, A. Kanno, S. Fujita, S. Fujiwara and T. Yoshimoto (1996). "Neuromagnetic evidence of pre- and post-central cortical sources of somatosensory evoked responses." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **100**(1): 44-50.
- Kawamura, Y., P. J. Dyck, M. Shimono, H. Okazaki, J. Tateishi and H. Doi (1981). "Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis." J Neuropathol Exp Neurol **40**(6): 667-675.
- Kazis, A., N. Vlaikidis, P. Pappa, J. Papanastasiou, G. Vlahveis and K. Routsonis (1983). "Somatosensory and visual evoked potentials in human aging." Electromyogr Clin Neurophysiol **23**(1-2): 49-59.
- Kennel, P., F. Revah, G. Bohme, R. Bejuit, P. Gallix, J. Stutzmann, A. Imperato and J. Pratt (2000). "Riluzole prolongs survival and delays muscle strength deterioration in mice with progressive motor neuronopathy (pmn)." J Neurol Sci **180**(1-2): 55-61.
- Kew, J. J., P. N. Leigh, E. D. Playford, R. E. Passingham, L. H. Goldstein, R. S. Frackowiak and D. J. Brooks (1993). "Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study." Brain **116** ( Pt 3): 655-680.
- Kiernan, J. and A. Hudson (1991). "Changes in sizes of cortical and lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis." Brain **114** ( Pt 2): 843-853.
- Kiernan, J. and A. Hudson (1993). "Changes in shapes of surviving motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis." Brain **116** ( Pt 1): 203-215.
- Kihara, M., A. Takahashi, J. Sugeno, Y. Kihara and H. Watanabe "Sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis." Funct Neurol **9**(4): 193-197.
- Kimura, J., T. Yamada and H. Kawamura (1978). "Central latencies of somatosensory cerebral evoked potentials." Arch Neurol **35**(10): 683-688.
- Kitamura, Y., R. Kakigi, M. Hoshiyama, S. Koyama and A. Nakamura (1996). "Effects of sleep on somatosensory evoked responses in human: a magnetoencephalographic study." Brain Res Cogn Brain Res **4**(4): 275-279.
- Kollewe, K., R. Dengler and S. Petri (2008). "[Amyotrophic lateral sclerosis. Current clinical trials and underlying pathomechanisms]." Nervenarzt **79**(6): 653-661.
- Kollewe, K., T. F. Münte, A. Samii, R. Dengler, S. Petri and B. Mohammadi (2011). "Patterns of cortical activity differ in ALS patients with limb and/or bulbar involvement depending on motor tasks." J Neurol **258**(5): 804-810.
- Konrad, C., H. Henningsen, J. Bremer, B. Mock, M. Deppe, C. Buchinger, P. Turski, S. Knecht and B. Brooks (2002). "Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study." Exp Brain Res **143**(1): 51-56.
- Konrad, C., A. Jansen, H. Henningsen, J. Sommer, P. Turski, B. Brooks and S. Knecht (2006). "Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis." Exp Brain Res **172**(3): 361-369.

Kushner, P., D. Stephenson and S. Wright (1991). "Reactive astrogliosis is widespread in the subcortical white matter of amyotrophic lateral sclerosis brain." J Neuropathol Exp Neurol **50**(3): 263-277.

Lacomblez, L., G. Bensimon, P. Leigh, P. Guillet, L. Powe, S. Durrleman, J. Delumeau and V. Meininger (1996). "A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II." Neurology **47**(6 Suppl 4): S242-250.

Lechtzin, N. (2006). "Respiratory effects of amyotrophic lateral sclerosis: problems and solutions." Respir Care **51**(8): 871-881; discussion 881-874.

Leigh, P. and M. Swash (1991). "Cytoskeletal pathology in motor neuron diseases." Adv Neurol **56**: 115-124.

Leirer, V. M., C. Wienbruch, S. Kolassa, W. Schlee, T. Elbert and I. T. Kolassa (2011). "Changes in cortical slow wave activity in healthy aging." Brain Imaging Behav **5**(3): 222-228.

Li, S., Q. Chen, B. Yu, K. Xue, C. Luo, Y. Xu, Q. Gong, C. He, D. Zhou, L. He and D. Yao (2009). "Structural and functional changes mapped in the brains of amyotrophic lateral sclerosis patients with/without dysphagia: a pilot study." Amyotroph Lateral Scler **10**(5-6): 280-287.

Liepert, J., F. Hamzei and C. Weiller (2000). "Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke." Muscle Nerve **23**(11): 1761-1763.

Lippert, H. (2006). Lehrbuch Anatomie : 184 Tabellen. München {[u.a.], Urban & Fischer.

Lo Coco, D., S. Marchese, M. Pesco, V. La Bella, F. Piccoli and A. Lo Coco (2006). "Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival." Neurology **67**(5): 761-765.

Lomen-Hoerth, C., J. Murphy, S. Langmore, J. Kramer, R. Olney and B. Miller (2003). "Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?" Neurology **60**(7): 1094-1097.

Longstreth, W., V. McGuire, T. Koepsell, Y. Wang and G. van Belle (1998). "Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study." Arch Neurol **55**(2): 201-206.

Lopes da Silva, F. (2004). "Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models." Magn Reson Imaging **22**(10): 1533-1538.

Lounasmaa, O. V., M. Hämäläinen, R. Hari and R. Salmelin (1996). "Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(17): 8809-8815.

Lulé, D., V. Diekmann, H. Müller, J. Kassubek, A. Ludolph and N. Birbaumer (2010). "Neuroimaging of multimodal sensory stimulation in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(8): 899-906.

Lüders, H. (1970). "The effect of aging on the wave form of the somatosensory cortical evoked potential." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **29**(5): 450-460.

Mahoney, F. and D. Barthel (1965). "Functional evaluation: The Barthel Index." Md State Med J **14**: 61-65.

Mai, R., D. Facchetti, A. Micheli and M. Poloni (1998). "Quantitative electroencephalography in amyotrophic lateral sclerosis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(4): 383-386.

Maris, E. and R. Oostenveld (2007). "Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data." J Neurosci Methods **164**(1): 177-190.

Massachusetts Institute of Technology, M. (2012). "What Is MEG?", 2012, from <http://web.mit.edu/kitmitmeg/whatis.html>.

Massman, P., J. Sims, N. Cooke, L. Haverkamp, V. Appel and S. Appel (1996). "Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **61**(5): 450-455.

Matheson, J., H. Harrington and M. Hallett (1986). "Abnormalities of multimodality evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis." Arch Neurol **43**(4): 338-340.

Matthews, G. G. (2001). Neurobiology : molecules, cells, and systems. Malden, Mass., Blackwell Science.

Mauguière, F., A. M. Brunon, J. F. Echallier and J. Courjon (1982). "Early somatosensory evoked potentials in thalamo-cortical lesions of the lemniscal pathways in humans." Adv Neurol **32**: 321-338.

Mertens, M. and B. Lütkenhöner (2000). "Efficient neuromagnetic determination of landmarks in the somatosensory cortex." Clin Neurophysiol **111**(8): 1478-1487.

Merzenich, M., R. Nelson, M. Stryker, M. Cynader, A. Schoppmann and J. Zook (1984). "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys." J Comp Neurol **224**(4): 591-605.

Miller, R., D. n. Moore, D. Gelinas, V. Dronsky, M. Mendoza, R. Barohn, W. Bryan, J. Ravits, E. Yuen, H. Neville, S. Ringel, M. Bromberg, J. Petajan, A. Amato, C. Jackson, W. Johnson, R. Mandler, P. Bosch, B. Smith, M. Graves, M. Ross, E. Sorenson, P. Kelkar, G. Parry and R. Olney (2001). "Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis." Neurology **56**(7): 843-848.

Miller, R., J. Rosenberg, D. Gelinas, H. Mitsumoto, D. Newman, R. Sufit, G. Borasio, W. Bradley, M. Bromberg, B. Brooks, E. Kasarskis, T. Munsat and E. Oppenheimer (1999). "Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (An evidence-based review)." Muscle Nerve **22**(8): 1104-1118.

Mitsumoto, H. and J. Rabkin (2007). "Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best"." JAMA **298**(2): 207-216.

Müller, H. P., M. R. Turner, J. Grosskreutz, S. Abrahams, P. Bede, V. Govind, J. Prudlo, A. C. Ludolph, M. Filippi, J. Kassubek, N. S. i. A. N. D. S. Group and N. S. i. A. N. D. S. Group (2016). "A large-scale multicentre cerebral diffusion tensor imaging study in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Münste, T. F., M. C. Tröger, I. Nusser, B. M. Wieringa, M. Matzke, S. Johannes and R. Dengler (1999). "Abnormalities of visual search behaviour in ALS patients detected with event-related brain potentials." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1**(1): 21-27.

Neary, D., J. Snowden and D. Mann (2000). "Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS)." J Neurol Sci **180**(1-2): 15-20.

- Neusch, C., M. Bähr and C. Schneider-Gold (2007). "Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues to understanding an old disease?" Muscle Nerve **35**(6): 712-724.
- Nichols, T. E. and A. P. Holmes (2002). "Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples." Hum Brain Mapp **15**(1): 1-25.
- Nuwer, M. R., M. Aminoff, J. Desmedt, A. A. Eisen, D. Goodin, S. Matsuoka, F. Mauguière, H. Shibasaki, W. Sutherling and J. F. Vibert (1994). "IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **91**(1): 6-11.
- Ogata, K., S. Tobimatsu, H. Furuya and J. Kira (2001). "Sporadic amyotrophic lateral sclerosis showing abnormal somatosensory evoked potentials: a report of three cases." Fukuoka Igaku Zasshi **92**(6): 242-250.
- Orrell, R. and D. Figlewicz (2001). "Clinical implications of the genetics of ALS and other motor neuron diseases." Neurology **57**(1): 9-17.
- Orrison, W. W. (1995). Functional brain imaging. St. Louis, Mosby.
- Pamphlett, R., J. Kril and T. Hng (1995). "Motor neuron disease: a primary disorder of corticomotoneurons?" Muscle Nerve **18**(3): 314-318.
- Pekkonen, E., D. Osipova and H. Laaksovirta (2004). "Magnetoencephalographic evidence of abnormal auditory processing in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar signs." Clin Neurophysiol **115**(2): 309-315.
- Phukan, J., N. Pender and O. Hardiman (2007). "Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis." Lancet Neurol **6**(11): 994-1003.
- Pihko, E., P. Nevalainen, J. Stephen, Y. Okada and L. Lauronen (2009). "Maturation of somatosensory cortical processing from birth to adulthood revealed by magnetoencephalography." Clin Neurophysiol **120**(8): 1552-1561.
- Polkey, M. I., R. A. Lyall, J. Moxham and P. N. Leigh (1999). "Respiratory aspects of neurological disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(1): 5-15.
- Portal, B. (2012). "Bioelectromagnetism." from <http://www.bem.fi/>.
- Pschyrembel, W. (2004). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin ; New York, De Gruyter.
- Radunović, A., H. Mitsumoto and P. N. Leigh (2007). "Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis." Lancet Neurol **6**(10): 913-925.
- Renton, A. E., A. Chiò and B. J. Traynor (2014). "State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics." Nat Neurosci **17**(1): 17-23.
- Ringholz, G., S. Appel, M. Bradshaw, N. Cooke, D. Mosnik and P. Schulz (2005). "Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS." Neurology **65**(4): 586-590.
- Ringholz, G. and S. Greene (2006). "The relationship between amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia." Curr Neurol Neurosci Rep **6**(5): 387-392.

- Riviere, M., V. Meininger, P. Zeisser and T. Munsat (1998). "An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole." Arch Neurol **55**(4): 526-528.
- Ropper, A. H., R. D. Adams, M. Victor and M. A. Samuels (2009). Adams and Victor's principles of neurology. New York, McGraw-Hill Medical.
- Rose, M. (2003). "Gulf War service is an uncertain trigger for ALS." Neurology **61**(6): 730-731.
- Rowland, L. (1994). "Amyotrophic lateral sclerosis." Curr Opin Neurol **7**(4): 310-315.
- Rowland, L. (1998). "Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Sci **160 Suppl 1**: S6-24.
- Rowland, L. (2001). "How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot." Arch Neurol **58**(3): 512-515.
- Rowland, L. and N. Shneider (2001). "Amyotrophic lateral sclerosis." N Engl J Med **344**(22): 1688-1700.
- Ryberg, H., H. Askmark and L. Persson (2003). "A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters." Acta Neurol Scand **108**(1): 1-8.
- Sage, C., R. Peeters, A. Görner, W. Robberecht and S. Sunaert (2007). "Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis." Neuroimage **34**(2): 486-499.
- Schmidt, R. F., F. Lang and G. Thews. (2005). "Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 78 Tabellen." 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl..
- Schoenfeld, M. A., C. Tempelmann, C. Gaul, G. R. Kühnel, E. Düzel, J. M. Hopf, H. Feistner, S. Zierz, H. J. Heinze and S. Vielhaber (2005). "Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol **252**(8): 944-952.
- Schramm, J. (1985). Evozierte Potentiale in der Praxis. Berlin [u.a.], Springer.
- Senda, J., M. Ito, H. Watanabe, N. Atsuta, Y. Kawai, M. Katsuno, F. Tanaka, S. Naganawa, H. Fukatsu and G. Sobue (2009). "Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging." Amyotroph Lateral Scler **10**(5-6): 288-294.
- Shaw, N. A. (1992). "Age-dependent changes in central somatosensory conduction time." Clin Electroencephalogr **23**(2): 105-110.
- Shaw, P., V. Forrest, P. Ince, J. Richardson and H. Wastell (1995). "CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients." Neurodegeneration **4**(2): 209-216.
- Shen, D., L. Cui, B. Cui, J. Fang, D. Li and J. Ma (2015). "A Systematic Review and Meta-Analysis of the Functional MRI Investigation of Motor Neuron Disease." Front Neurol **6**: 246.
- Smith, M. C. (1960). "NERVE FIBRE DEGENERATION IN THE BRAIN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**(4): 269-282.
- Smith, R. A. (1992). Handbook of amyotrophic lateral sclerosis. New York, Dekker.

Smith, S. J. (2005). "EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **76 Suppl 2**: ii8-12.

Squire, L. R. (2003). Fundamental neuroscience. Amsterdam ; San Diego, Calif. ; London, Academic Press.

Squire, L. R. (2008). Fundamental neuroscience. Amsterdam ; Boston, Elsevier Academic Press.

Stephen, J. M., D. Ranken, E. Best, J. Adair, J. Knoefel, S. Kovacevic, D. Padilla, B. Hart and C. J. Aine (2006). "Aging changes and gender differences in response to median nerve stimulation measured with MEG." Clin Neurophysiol **117**(1): 131-143.

Strenger, H. and J. Hedderich (1982). "Age-dependent changes in central somatosensory conduction time." Eur Neurol **21**(4): 270-276.

Swinney, K. R. and J. P. Wikswo (1980). "A calculation of the magnetic field of a nerve action potential." Biophys J **32**(2): 719-731.

Taulu, S., M. Kajola and J. Simola (2004). "Suppression of interference and artifacts by the Signal Space Separation Method." Brain Topogr **16**(4): 269-275.

Teismann, I. K., T. Warnecke, S. Suntrup, O. Steinsträter, L. Kronenberg, E. B. Ringelstein, R. Dengler, S. Petri, C. Pantev and R. Dziawas (2011). "Cortical processing of swallowing in ALS patients with progressive dysphagia--a magnetoencephalographic study." PLoS One **6**(5): e19987.

Traynor, B. and A. Singleton (2007). "Genome-wide association studies and ALS: are we there yet?" Lancet Neurol **6**(10): 841-843.

Trojsi, F., M. R. Monsurro, F. Esposito and G. Tedeschi (2012). "Widespread structural and functional connectivity changes in amyotrophic lateral sclerosis: insights from advanced neuroimaging research." Neural Plast **2012**: 473538.

Tröger, M. and R. Dengler (2000). "The role of electromyography (EMG) in the diagnosis of ALS." Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord **1 Suppl 2**: S33-40.

Uutela, K., S. Taulu and M. Hämäläinen (2001). "Detecting and correcting for head movements in neuromagnetic measurements." Neuroimage **14**(6): 1424-1431.

van der Graaff, M. M., C. A. Sage, M. W. Caan, E. M. Akkerman, C. Lavini, C. B. Majoie, A. J. Nederveen, A. H. Zwinderman, F. Vos, F. Brugman, L. H. van den Berg, M. C. de Rijk, P. A. van Doorn, W. Van Hecke, R. R. Peeters, W. Robberecht, S. Sunaert and M. de Visser (2011). "Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study." Brain **134**(Pt 4): 1211-1228.

Viergege, P., B. Wauschkuhn, I. Heberlein, J. Hagenah and R. Verleger (1999). "Selective attention is impaired in amyotrophic lateral sclerosis--a study of event-related EEG potentials." Brain Res Cogn Brain Res **8**(1): 27-35.

Vieth, J. B., H. Kober and P. Grummich (1996). "Sources of spontaneous slow waves associated with brain lesions, localized by using the MEG." Brain Topogr **8**(3): 215-221.

Vrba, J. (2013). "1 MULTICHANNEL SQUID BIOMAGNETIC SYSTEMS."

Ware, J. E., K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek and New England Medical Center Hospital. Health Institute. (1993). "SF-36 health survey : manual and interpretation guide."

Wijesekera, L. and P. Leigh (2009). "Amyotrophic lateral sclerosis." Orphanet J Rare Dis **4**: 3.

Wilbourn, A. J. (1998). "Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria." J Neurol Sci **160 Suppl 1**: S25-29.

Wittstock, M., A. Wolters and R. Benecke (2007). "Transcallosal inhibition in amyotrophic lateral sclerosis." Clin Neurophysiol **118**(2): 301-307.

Wong, J. C., L. Concha, C. Beaulieu, W. Johnston, P. S. Allen and S. Kalra (2007). "Spatial profiling of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor imaging." J Neuroimaging **17**(3): 234-240.

Worms, P. (2001). "The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies." J Neurol Sci **191**(1-2): 3-9.

Yamada, T., S. Kameyama, Y. Fuchigami, Y. Nakazumi, Q. S. Dickins and J. Kimura (1988). "Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **70**(2): 126-136.

Zilles, K. and G. Rehkämper (1994). Funktionelle Neuroanatomie : Lehrbuch und Atlas ; mit 27 Tabellen. Berlin {[u.a.]}, Springer.



# 11. Anhang

## 11.2. El Escorial Kriterien in revidierter Fassung

International standardisierte Kriterien für die Diagnosestellung „Amyotrophe Lateralsklerose“ von 1994 in der revidierten Fassung von 1998:

Die Diagnose einer ALS erfordert

A: das Vorhandensein von:

1. Zeichen der Läsion des 1. Motoneurons
2. Zeichen der Läsion des 2. Motoneurons (mit EMG-Veränderungen klinisch nicht betroffener Muskeln)
3. Symptomprogression

B: das Fehlen von:

1. Elektrophysiologischen und pathologischen Zeichen anderer Erkrankungen, die die Degeneration des oberen und unteren Motoneurons erklären
2. Bildgebenden Befunden anderer Erkrankungen, die die klinischen oder elektrophysiologischen Zeichen erklären

Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an ALS wird anhand von Symptomen des 1. und 2. Motoneurons und den jeweils betroffenen Regionen wie folgt gestellt:

### Definitive/ sichere ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 3 von 4 Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)

### Definitive, laborgestützte ALS

Schädigungszeichen des 1. und/oder des 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen und Nachweis einer pathologischen Genmutation

### Wahrscheinliche ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 2 von 4 Regionen, wobei die Zeichen des 1. Motoneurons rostral der Schädigungszeichen des 2. Motoneurons liegen müssen

### Wahrscheinliche, laborgestützte ALS

Schädigungszeichen des 1. Motoneurons in einer oder mehrerer Regionen und Zeichen des 2. Motoneurons in Form von Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Regionen

### Mögliche ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen, oder Zeichen des 1. Motoneurons in mindestens zwei Regionen, oder Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in zwei Regionen ohne Zeichen des 1. Motoneurons rostral der Zeichen des 2. Motoneurons

## 11.3. Fragebogen zur MEG Untersuchung

### *Fragebogen für MEG-Untersuchungen an der Klinik für Neurologie der FSU Jena*

Name:.....

Vorname:.....Geschlecht:.....

Geburtsdatum:.....

Straße/Hausnummer:.....

Wohnort:.....

Telefon:.....

Beruf:.....

### ***Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes unterstreichen):***

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektrischer Geräte? (z.B. Hörgeräte)	ja	weiß nicht	nein
---------------------------------------------------------------------------------------------	----	------------	------

Besitzen Sie metallische Implantate (z.B. Zahnschrauben oder metallische, mechanische Verhütungsmittel)?	ja	weiß nicht	nein
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	------------	------

Befinden sich in Ihrem Körper andere metallische Fremdkörper?	ja	weiß nicht	nein
---------------------------------------------------------------	----	------------	------

Wurde bei Ihnen eine Gefäßoperation durchgeführt?	ja	weiß nicht	nein
---------------------------------------------------	----	------------	------

Haben Sie eine Allergie gegen Medikamente	ja	weiß nicht	nein
-------------------------------------------	----	------------	------

Haben Sie jemals eine allergische Reaktion auf die Gabe eines Kontrastmittels gehabt?	ja	weiß nicht	nein
---------------------------------------------------------------------------------------	----	------------	------

Leiden Sie unter Platzangst?	ja	weiß nicht	nein
------------------------------	----	------------	------

Sind bei Ihnen oder in Ihrer Familie Anfallsleiden (Epilepsie, Fallsucht) aufgetreten?	ja	weiß nicht	nein
----------------------------------------------------------------------------------------	----	------------	------

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	ja	weiß nicht	nein
---------------------------------------------------	----	------------	------

Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen:

Sind Sie linkshändig oder rechtshändig?	Links	weiß nicht	rechts
Sind Sie Brillenträger/in?	ja	weiß nicht	nein
Tragen Sie Kontaktlinsen?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie Hörprobleme?	ja	weiß nicht	nein
Sind Sie mehrsprachig aufgewachsen?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie Probleme, längere Zeit zu liegen oder zu sitzen (z.B. infolge Atembeschwerden)?	ja	weiß nicht	nein

Ich habe alle Fragen auf dieser Seite wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.

---

Ort

Datum

Unterschrift der Probandin/ des Probanden

## 11.4. Einwilligungserklärung

### Einwilligungserklärung

Über die geplante magnetoencephalographische Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie hat mich Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Auch habe ich das entsprechende Informationsblatt gelesen und den Fragebogen zu möglichen Ausschlußkriterien ausgefüllt. Ich konnte alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über die in meinem Fall speziellen Risiken und möglichen Komplikationen und über die Neben- und Folgemaßnahmen stellen, die zur Vorbereitung oder während der Untersuchung erforderlich sind. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnen Daten auf der Basis elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Ich bin mit der anonymisierten Verarbeitung und Veröffentlichung dieser Daten einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich gebe hiermit meine Einwilligung, daß bei mir im Rahmen eines Forschungsvorhabens eine Magnetoencephalographie durchgeführt wird.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift /Patient/Proband

---

Unterschrift Untersucher

## 11.5. ALSFRS-R

(nach Cedarbaum and Stambler 1997, Cedarbaum, Stambler et al. 1999)

### **Sprache:**

- 4 Normale Sprachproduktion
- 3 Bemerkbare Sprachveränderungen
- 2 Mit Wiederholungen verständlich
- 1 Sprache mit Hilfskommunikation
- 0 Verlust verständlicher Sprache

### **Speichelfluss:**

- 4 Normal
- 3 Leichter aber definitiv vermehrter Speichel im Mund; möglicher nächtlicher Ausfluss
- 2 Mäßig vermehrte Speichelproduktion; möglicher geringer Ausfluss
- 1 Deutlicher Überfluss an Speichel mit einigem Ausfluss
- 0 Deutlicher Speichelausfluss, braucht ständig Taschentuch

### **Schlucken:**

- 4 Normale Nahrungsaufnahme
- 3 frühe Essprobleme – gelegentlich Verschlucken
- 2 Änderung der Speisekonsistenz notwendig
- 1 Zusätzliche Nahrungsversorgung über Magensonde/ PEG
- 0 Ausschließliche Ernährung über Magensonde/ PEG

### **Handschrift:**

- 4 Normal
- 3 Langsam und ungenau; alle Wörter lesbar
- 2 Nicht alle Wörter sind lesbar
- 1 Kann den Stift fassen, aber nicht schreiben
- 0 Kann den Stift nicht fassen

### **Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien**

#### ***keine PEG:***

- 4 Normal
- 3 Langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig
- 2 Kann die meiste Nahrung langsam und ungeschickt schneiden; wenig Hilfe nötig
- 1 Nahrung muss von Hilfsperson geschnitten werden; kann sie langsam aufnehmen
- 0 Muss gefüttert werden

#### ***mit PEG:***

- 4 Normal
- 3 Ungeschickt; kann alle Handgriffe selbst durchführen
- 2 Braucht Hilfe mit Verschlüssen und Bändern
- 1 Kann die Hilfsperson nur minimal unterstützen
- 0 Kann in keiner Weise mehr die PEG handhaben

### **Anziehen und Hygiene:**

- 4 Normal
- 3 Unabhängig und vollständig; selbst mit Anstrengung und verminderter Effizienz
- 2 Vereinzelt Hilfe oder Hilfsmittel notwendig
- 1 Braucht eine Hilfsperson
- 0 Vollständige Abhängigkeit

**Umdrehen im Bett und Arrangieren der Bettdecke:**

- 4 Normal
- 3 Langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig
- 2 Kann sich nur mit großer Schwierigkeit alleine drehen und die Bettdecke legen
- 1 Kann die Bewegung beginnen, die Drehung/Bettlage aber nicht allein beenden
- 0 Hilflos

**Gehen:**

- 4 Normal
- 3 Frühe Gehschwierigkeiten
- 2 Gehen mit Hilfe
- 1 Gehunfähig; kann im Sitzen die Beine sinnvoll bewegen
- 0 Keine sinnvolle Beinbewegung mehr möglich

**Treppensteigen:**

- 4 Normal
- 3 Verlangsamt
- 2 Leichte Unsicherheit und Ermüdbarkeit
- 1 Braucht Hilfe
- 0 Treppensteigen unmöglich

**Atemnot:**

- 4 Keine
- 3 Beim Gehen
- 2 Beim Essen, Baden und Anziehen
- 1 In Ruhe, im Sitzen oder im Liegen
- 0 Erhebliche Atemnot; Beatmungshilfe erwogen

**Orthopnoe:**

- 4 Keine
- 3 Schlafstörungen wegen Kurzatmigkeit; braucht nicht mehr als 2 Kissen
- 2 Benötigt dauerhaft mehr als 2 Kissen
- 1 Kann nur im Sitzen schlafen
- 0 Kann nicht schlafen

**Respiratorische Insuffizienz:**

- 4 Keine
- 3 Intermittierend BIPAP
- 2 Dauerhaft BIPAP während der Nacht
- 1 Dauerhaft BIPAP Tag und Nacht
- 0 Invasive Ventilation über Intubation oder Tracheostomie

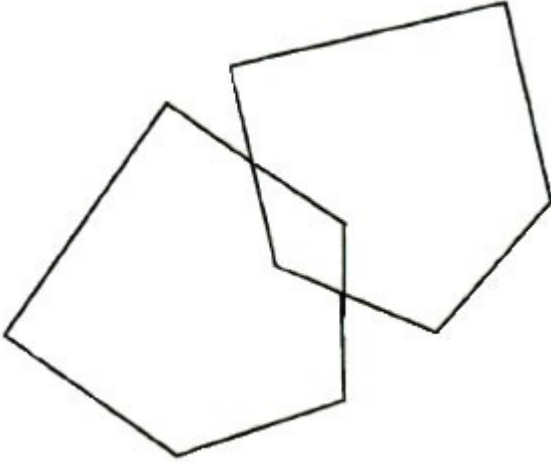
## 11.6. Mini Mental Status Test (MMST)

(modifiziert nach (Folstein, Folstein et al. 1975)

Funktionen		Punkte
<b>I. Orientierung</b>		
1.	Datum	1 / 0
2.	Jahreszeit	1 / 0
3.	Jahr	1 / 0
4.	Wochentag	1 / 0
5.	Monat	1 / 0
6.	Bundesland	1 / 0
7.	Landeskreis/Stadt	1 / 0
8.	Stadt/Stadtteil	1 / 0
9.	Krankenhaus	1 / 0
10.	Station/Stockwerk	1 / 0
<b>II. Merkfähigkeit</b>		
<p>Die Begriffe werden langsam und deutlich - im Abstand von jeweils ca. 1 Sekunde – vorgelesen. Anschließend wiederholt der Patient die 3 Begriffe. Der erste Versuch bestimmt die Punktzahl.</p> <p>Wenn beim ersten Durchgang nicht alle Worte richtig genannt werden, wird der Vorgang komplett wiederholt, bis alle 3 Worte richtig genannt werden. Anzahl der nötigen Wiederholungen:</p>		
11.	Auto	1 / 0
12.	Blume	1 / 0
13.	Kerze	1 / 0
<b>III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit</b>		
<p>Beginnend bei 100 muss fünfmal jeweils 7 subtrahiert werden. Jeden einzelnen Rechenschritt unabhängig vom vorangehenden beurteilen, damit ein Fehler nicht mehrfach gewertet wird. Alternativ (z. B. wenn der Untersuchte nicht rechnen kann oder will) kann in Ausnahmefällen das Wort "Radio" rückwärts buchstabiert werden. (1 Punkt pro Buchstabe an der richtigen Position. o – i – d – a – r)</p>		
14.	< 93 >	1 / 0
15.	< 86 >	1 / 0



Funktionen		Punkte
16.	< 79 >	1 / 0
17.	< 72 >	1 / 0
18.	< 65 >	1 / 0
19.	alternativ: "Radio" rückwärts buchstabieren o-i-d-a-r	5/4/3/2/1/0
<b>IV. Erinnerungsfähigkeit</b>		
Der Untersuchte muss die 3 Begriffe nennen, die er sich merken sollte.		
20.	Auto	1 / 0
21.	Blume	1 / 0
22.	Kerze	1 / 0
<b>V. Sprache</b>		
Eine Uhr und ein Stift werden gezeigt, der Proband muss diese richtig benennen.		
23.	Armbanduhr benennen	1 / 0
24.	Bleistift benennen	1 / 0
25.	Nachsprechen des Satzes "Kein wenn und oder aber" (max. 3 Wdh.) Der Satz muss unmittelbar nachgesprochen werden, nur 1 Versuch ist erlaubt. Es ist nicht zulässig, die Redewendung "Kein wenn und aber" zu benutzen.	1 / 0
26.	Kommandos befolgen: Der Untersuchte erhält ein Blatt Papier, der dreistufige Befehl wird nur einmal erteilt. 1 Punkt für jeden Teil, der korrekt befolgt wird.	
	- Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand	1 / 0
	- Falten Sie es in der Mitte	1 / 0
	- Lassen Sie es auf den Boden fallen	1 / 0
27.	Anweisen laut vorlesen und befolgen: „ <b>Bitte schließen Sie die Augen!</b> “ 1 Punkt wird nur dann gegeben, wenn die Augen wirklich geschlossen sind.	1 / 0
28.	Schreiben Sie bitte irgendeinen Satz: Es darf kein Satz diktiert werden, die Ausführung muss spontan erfolgen. Der Satz muss Subjekt und Prädikat enthalten und sinnvoll sein. Korrekte Grammatik und Interpunktion ist nicht gefordert. Das Schreiben von Namen und Anschrift ist nicht ausreichend.	1 / 0
29.	Fünfecke nachzeichnen: Auf einem Blatt Papier sind 2 sich überschneidende Fünfecke dargestellt, der Untersuchte soll diese so exakt wie möglich abzeichnen. Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon sich überschneiden, nur dann wird 1 Punkt gegeben.	1 / 0

Funktionen	Punkte
	
Summe maximal	30

## 11.7. Frontal Assessment Battery (FAB)

(nach Dubois, Slachevsky et al. 2000)

### 1) Gemeinsamkeiten finden (Begriffsbildung)

„In wieweit sind eine Banane und eine Orange gleich?“ → *Früchte*

→ falls der Proband sich irrt oder nur teilweise zu einer richtigen Antwort kommt, hilft der Untersucher mit einer Vorgabe; für diese Aufgabe erhält der Proband allerdings 0 Punkte. Der Untersucher hilft bei den folgenden zwei Aufgaben nicht:

„In welcher Hinsicht sind ein Tisch und ein Stuhl gleich?“ → *Möbel*

„In welcher Hinsicht sind eine Tulpe, eine Rose und ein Gänseblümchen gleich?“ → *Blumen*

3 korrekte Oberbegriffe	<b>3</b>
2 korrekte Oberbegriffe	<b>2</b>
1 korrekter Oberbegriff	<b>1</b>
Keine korrekten Oberbegriffe	<b>0</b>

### 2) Wortflüssigkeit (geistige Flexibilität)

„Nennen Sie so viele Wörter wie möglich, die mit dem Buchstaben beginnen, den ich Ihnen gleich nenne. Familiennamen und Eigennamen zählen nicht. Der Buchstabe lautet S.“

→ Erfolgt nach 5 sec keine Antwort, gibt der Untersucher ein Beispiel. („Schlange“)  
60 sec Bearbeitungszeit. Wortwiederholungen, Wortvariationen, Familiennamen und Eigennamen zählen nicht.

Mehr als 9 Wörter	<b>3</b>
6 bis 9 Wörter	<b>2</b>
3 bis 5 Wörter	<b>1</b>
Weniger als 3 Wörter	<b>0</b>

### 3) motorische Reihe (Einüben eines Programms)

Der Untersucher sitzt vor dem Probanden und demonstriert drei mal mit seiner linken hand die motorische Reihe „Faust-Handaußenkante-Handinnenfläche“. Der Proband wird aufgefordert, die Bewegung mit der rechten Hand nach zu machen. Der Untersucher übt die Reihe drei mal mit dem Probanden gemeinsam, danach soll dieser allein weiter machen.

6 korrekte Abfolgen allein	<b>3</b>
Mindestens 3 korrekte Abfolgen	<b>2</b>
3 korrekte Abfolgen mit dem Untersucher gemeinsam	<b>1</b>
Keine 3 korrekten Abfolgen, auch nicht mit Hilfe des Untersuchers	<b>0</b>

### 4) gegensätzliche Handlungsanweisungen (Störanfälligkeit)

„ Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie zweimal.“ → dreimal üben  
 „ Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie einmal.“ → dreimal üben

Der Untersucher klopft folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Keine Fehler	3
1 oder 2 Fehler	2
Mehr als 2 Fehler	1
Mindestens 4 Fehler	0

### **5) Go-No-Go (inhibitorische Kontrolle)**

„Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie einmal“ → dreimal üben  
 „Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie nicht“ → dreimal üben

Der Untersucher klopft dann folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Keine Fehler	3
1 oder 2 Fehler	2
Mehr als 2 Fehler	1
Mindestens 4 Fehler	0

### **6) Greifverhalten (Abschirmung von Umweltreizen)**

Hände des Probanden mit nach oben weisenden Handflächen auf dessen Oberschenkel legen. Ohne etwas zu sagen und ohne den Probanden anzuschauen leicht die Handflächen beider Hände berühren und □ überprüfen, ob der Proband spontan danach greift. Falls der Proband nach den Händen greift, wird das Manöver mit der Aufforderung, nicht nach den Händen zu greifen, wiederholt.

Pat. Greift nicht nach den Händen	3
Pat. Zögert und fragt, was zu tun sei	2
Pat. Ergreift die Hände ohne zögern	1
Pat. Ergreift die Hände auch nach der Aufforderung, dies nicht zu tun	0

## 11.8. EuroQol – 5D

(nach EuroQol-Group 1990)

Neuromuskuläre Ambulanz :: Hans-Berger-Klinik für Neurologie :: FSU Jena

EuroQol EQ-5D

Der EuroQol 5D ist ein 5 dimensionaler Fragebogen zur Lebensqualität, der 5 Fragen mit drei möglichen gradierten Antworten mit einer Visuellen Analog-Skala (VAS) zusammenfasst. Er ist für mehrere Sprachen und Kulturen validiert.

### Beweglichkeit / Mobilität

- ☐ Ich habe keine Probleme herumzugehen.
- ☐ Ich habe einige Probleme herumzugehen.
- ☐ Ich bin ans Bett gebunden.

### Für sich selbst sorgen

- ☐ Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- ☐ Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.

### Allgemeine Tätigkeiten

- ☐ Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- ☐ Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

### Schmerzen / Körperliche Beschwerden

- ☐ Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.
- ☐ Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
- ☐ Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

### Angst / Niedergeschlagenheit

- ☐ Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
- ☐ Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
- ☐ Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

geboren: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

US-Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Hz \_\_\_\_

Bester denkbarer  
Gesundheitszustand

Schlechtester denkbarer  
Gesundheitszustand

© PD Dr. med. Julian Grosskreutz 2008

## 11.9. SF-36

(nach Ware, Snow et al. 1993)

### 1) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

Ausgezeichnet	1	
Sehr gut		2
Gut		3
Weniger gut		4
Schlecht		5

### 2) Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

### 3) Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ? Wenn ja, wie stark ?

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, gar nicht eingeschränkt
a. <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben	1	2	3
b. <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. <b>einen</b> Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen	1	2	3
h. <b>mehrere</b> Kreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. <b>eine</b> Kreuzung weit gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

### 4) Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

SCHWIERIGKEITEN	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

**5) Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?**

SCHWIERIGKEITEN	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

**6) Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?**

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

**7) Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?**

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

**8) Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?**

Überhaupt nicht	1
Ein bisschen	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

**9) In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...**

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. müde?	1	2	3	4	5	6

**10) Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?**

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

**11) Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?**

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle Anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5



## 11.10. Barthel Index

(nach (Mahoney and Barthel 1965))

Alltagsfunktionen	Punkte
<b>Essen</b>	
komplett selbständig oder selbständige PEG-Beschickung/-Versorgung	10
Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG-Beschickung/-Versorgung	5
kein selbständiges Einnehmen und keine MS/PEG-Ernährung	0
<b>Aufsetzen &amp; Umsetzen</b>	
komplett selbständig aus liegender Position in (Roll-)Stuhl und zurück	15
Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)	10
erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)	5
wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert	0
<b>Sich waschen</b>	
vor Ort komplett selbständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Toilettenbenutzung</b>	
vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl inkl. Spülung / Reinigung	10
vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich	5
benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettenstuhl	0
<b>Baden/Duschen</b>	
selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Aufstehen &amp; Gehen</b>	
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken/Gehstützen) gehen	15
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen	10
mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl	5

<b>Alltagsfunktionen</b>	<b>Punkte</b>
erfüllt "5" nicht	0
<b>Treppensteigen</b>	
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken/Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen	10
mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>An- und Auskleiden</b>	
zieht sich in angemessener Zeit selbständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z.B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus	10
kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Stuhlkontinenz</b>	
ist stuhlinkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung	10
ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / AP-Versorgung	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent	0
<b>Harninkontinenz</b>	
ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontinenz / versorgt seinen DK komplett selbständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)	10
kompensiert seine Harninkontinenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harnkontinent	0
<b>Summe maximal</b>	100

## 11.11. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Code	ALSFRS-R	Bulbär	OE	UE	AF	VAS %	EQ5D	FAB	BIDX	MMST
1	42	10	9	11	12	30	37,59	15	80	27
2	34	9	7	6	12	40	13,09	18	85	26
3	42	12	11	7	12	40	100	*	95	30
4	39	9	10	8	12	40	42,72		90	30
5	33	3	9	10	11	50	37,59	13		24
6	33	12	2	7	12	50	14,88	*	*	30
6-Verlauf	26	12	0	4	10	70	13,09	*	*	*
7	40	9	10	9	12	80	50,12		85	21
8	44	12	12	8	12	95	88	10	100	29
9	35	11	6	6	12					
10	36	11	7	6	12					
11	41	12	9	9	11	65	37,59	18	95	30
12	41	11	9	9	12	90	37,59	18	95	29
13	36	3	10	11	12	60	31			
14	39	12	8	7	12	45	14,88			
15	33	4	9	10	10	30	16,23			
16	38	11	9	6	12	30	42,72			
17	33	8	9	9	7	90	58,74			
18	43	8	12	12	11	85	100			30
19	42	12	11	7	12	75	58,74			
20										
21	38	10	11	10	7	17	14,88	17	85	29
22	45	12	10	11	12	50	88	*	*	*
23	45	12	9	12	12	80	66,75	16		28
24	35	11	6	6	12	50	18,37	**	25	21
25	40	11	9	8	12	65	37,59		70	
25-Verlauf	37	12	4	10	11	35	13,09		70	29
26	42	9	9	12	12					
27	41	6	12	12	11	90	100			
28	34	12	1	9	12	30	5,65	**	**	30
29	32	5	7	9	11	65	42,72		85	30
30	45	11	10	12	12	80	58,74	18	100	30
31	39	8	9	12	10	80	100		85	
31-Verlauf	38	8	9	11	10	70	78,32		85	30

Tabelle 9: Übersicht über die Resultate der Fragebogenerhebung des Patientenkollektivs.

\*= Patient verweigert Fragebögen, \*\*= nicht vollständig durchführbar aufgrund bilateraler Aмпarese

<sup>1</sup> =ca. 1 Jahr später, <sup>2</sup> =ca. ½ Jahr später, OE= Obere Extremität, UE= untere Extremität, AF= Atemfunktion, VAS%= Visuelle Analogskala in %, EQ5D= EuroQol – 5D, FAB= Frontal Assessment Battery, BIDX= Barthel Index, MMST= Mini Mental Status Test

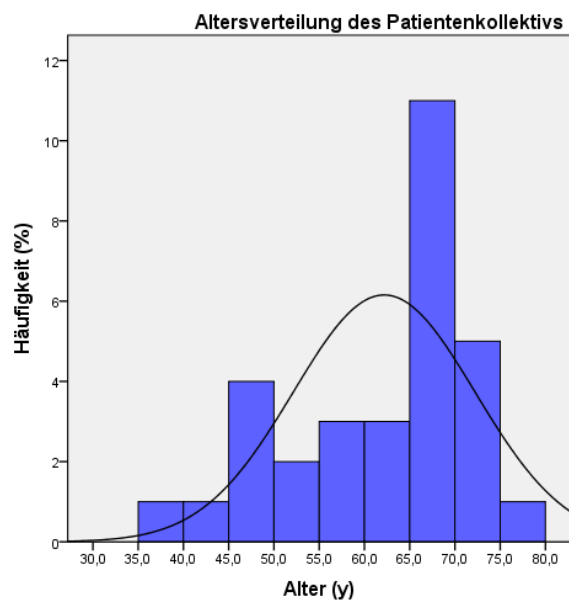
## 11.12. Patientenkollektiv

Patient	Alter (y)	Sex	KD (Monate)	Onset	Erstsymptom	Anmerkung
1	62,4	m	16	bulbär	armbetonte TP, DP, DA	
2	70,9	f	28	spinal	Fußheberschwäche	*
3	69,5	f	22	spinal	Kraftverlust rechtes Bein	*
4	71,6	f	13	spinal	Gangstörung	**
5	68,8	f	18	bulbär	DP, DA	
6	68,3	f	24	spinal OE	Schwäche der Hände	LH
6-Verlauf	68,8	f	30	spinal OE	s.o.	LH, **
7	71,3	f	6	bulbär		*
8	58,9	m	31	spinal UE		*
9	65,2	m	14	spinal		*
10	70,4	m	23	spinal		
11	66,3	f	29	spinal	Schwäche linke Hand	
12	39,6	m	4	spinal	TP, DP, DA	
13	66,9	f	17	bulbär	DP, DA	**
14	79,2	f	19	spinal	Schwäche der Hände	**
15	74,5	m	24	bulbär	DP, DA	
16	67,6	f	23	spinal		*
17	65,7	m	20	bulbär	DA, Faszikulationen	
18	55,1	m	73	bulbär	DA	*
19	53,5	f	7	spinal UE	DA, Gangstörung, progrediente Schwäche und Feinmotorikstörung	
20	48,5	m				*
21	69,9	f	24	spinal	Belastungsdyspnoe, progrediente Rumpfataxie und beinbetonte TP	
22	49,6	m	5	bulbär	Parese linke Hand, Atrophie, Faszikulationen	
23	64,2	m	10	spinal	arm-/linksbetonter TP, respiratorische Partialinsuffizienz, Feinmotorik rechte. Hand	*
24	69,3	m	30	spinal		**
25	62,1	m	37	spinal	schmerzlose Schwäche, Faszikulationen, Muskelkrämpfe OE	*

<b>25-Verlauf</b>	62,6	m	43	spinal	s.o.	**
<b>26</b>	47,4	m	12	bulbär	DP, DA Zungenfaszikulationen	
<b>27</b>	53,1	f	13	bulbär		Klaustrophobie
<b>28</b>	68,2	m	16	spinal OE	Kraftminderung OE bds.	*
<b>29</b>	59,6	f	8	bulbär	DP, DA	*
<b>30</b>	43,8	m	5	bulbär	DA	
<b>31</b>	46,1	m	9	bulbär	DP, DA	
<b>31-Verlauf</b>	46,6	m	15	bulbär	s.o.	**

Tabelle 10: Übersicht der Patientendaten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Die drei Verlaufskontrollen sind farblich unterlegt, \*= einzelne Bedingungen eliminiert, \*\*=Datensätze komplett eliminiert, KD= Krankheitsdauer, DP= Dysphagie, DA= Dysarthrie, TP= Tetraparese, LH= Linkshänder



**Deskriptive Statistik des Alters  
des Patientenkollektivs in Jahren**

N	31
Mittelwert	62,177
Median	65,700
Standardabweichung	10,0467
Minimum	39,6
Maximum	79,2

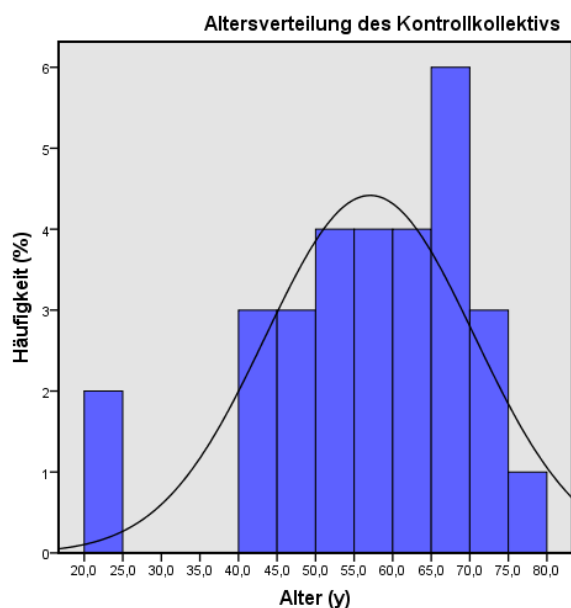
Abbildung 28: Histogramm der Altersverteilung des Patientenkollektivs sowie Kenngrößen der Populationsbeschreibung

### 11.13. Kontrollkollektiv

Kontrolle	Alter (Jahre)	Sex	Anmerkung	Kontrolle	Alter (Jahre)	Sex	Anmerkung
1	55,7	f	*	15	72,2	m	
2	59,0	m	*	16	69,1	m	*
3	61,2	m	**	17	22,9	m	**
4	59,7	m	*	18	52,4	f	*
5	62,4	m	Linkshänder	19	52,4	m	
6	75,3	m		20	74,4	f	
7	45,2	f	**	21	44,5	f	
8	69,5	f	*	22	68,6	m	**
9	43,2	f	*	23	48	m	*
10	53,6	m		24	61,2	f	*
11	44,1	f	*	25	74,5	f	*
12	65,4	m	**	26	67,5	f	
14	57,7	m		27	68,6	f	*
14	47,7	f		28	53,6	f	
15	21,6	m	**	29	60,9	f	*

Tabelle 11: Alter- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe

\*= einzelne Bedingungen eliminiert, \*\*=Datensätze komplett eliminiert



#### Deskriptive Statistik des Alters des Kontrollkollektivs in Jahren

N	30
Mittelwert	57,070
Median	59,350
Standardabweichung	13,5465
Minimum	21,6
Maximum	75,3

Abbildung 29: Histogramm der Altersverteilung des Kontrollkollektivs sowie Kenngrößen der Populationsbeschreibung

## 11.14. Statistische Analysen mit SPSS

Tests der Zwischensubjekteffekte							
Quelle	Abhängige Variable	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta hoch zwei
Korrigiertes Modell	35-70 ms nach FS links	267797,938	2	133898,969	2,801	,071	,111
	35-70 ms nach FS rechts	90758,778	2	45379,389	1,299	,283	,055
	17-27 ms nach MS links	2091,134	2	1045,567	,282	,756	,012
	28-46 ms nach MS links	40100,321	2	20050,160	,331	,720	,014
	17-27 ms nach MS rechts	1541,850	2	770,925	,322	,727	,014
	28-46 ms nach MS rechts	10124,383	2	5062,192	,084	,920	,004
Konstanter Term	35-70 ms nach FS links	56301,735	1	56301,735	1,178	,284	,026
	35-70 ms nach FS rechts	291765,640	1	291765,640	8,349	,006	,157
	17-27 ms nach MS links	15561,126	1	15561,126	4,193	,046	,085
	28-46 ms nach MS links	294070,898	1	294070,898	4,851	,033	,097
	17-27 ms nach MS rechts	12630,012	1	12630,012	5,269	,026	,105
	28-46 ms nach MS rechts	403457,185	1	403457,185	6,668	,013	,129
Alter	35-70 ms nach FS links	176175,899	1	176175,899	3,685	,061	,076
	35-70 ms nach FS rechts	8389,401	1	8389,401	,240	,627	,005
	17-27 ms nach MS links	242,055	1	242,055	,065	,800	,001
	28-46 ms nach MS links	86,151	1	86,151	,001	,970	,000
	17-27 ms nach MS rechts	1511,797	1	1511,797	,631	,431	,014
	28-46 ms nach MS rechts	4280,165	1	4280,165	,071	,791	,002
Probandengruppe	35-70 ms nach FS links	62786,239	1	62786,239	1,313	,258	,028
	35-70 ms nach FS rechts	75106,699	1	75106,699	2,149	,150	,046
	17-27 ms nach MS links	1668,153	1	1668,153	,449	,506	,010
	28-46 ms nach MS links	39009,410	1	39009,410	,643	,427	,014
	17-27 ms nach MS rechts	101,439	1	101,439	,042	,838	,001
	28-46 ms nach MS rechts	7004,371	1	7004,371	,116	,735	,003
Fehler	35-70 ms nach FS links	2151547,371	45	47812,164			
	35-70 ms nach FS rechts	1572517,106	45	34944,825			
	17-27 ms nach MS links	167002,924	45	3711,176			
	28-46 ms nach MS links	2728175,387	45	60626,120			
	17-27 ms nach MS rechts	107862,538	45	2396,945			
	28-46 ms nach MS rechts	2722795,343	45	60506,563			
Gesamtsumme	35-70 ms nach FS links	19071152,791	48				
	35-70 ms nach FS rechts	17257438,501	48				
	17-27 ms nach MS links	940426,125	48				
	28-46 ms nach MS links	14708889,364	48				
	17-27 ms nach MS rechts	1006719,625	48				



	28-46 ms nach MS rechts	15556185,316	48				
Korrigierter	35-70 ms nach FS links	2419345,309	47				
Gesamtwert	35-70 ms nach FS rechts	1663275,884	47				
	17-27 ms nach MS links	169094,059	47				
	28-46 ms nach MS links	2768275,708	47				
	17-27 ms nach MS rechts	109404,388	47				
	28-46 ms nach MS rechts	2732919,726	47				

Tabelle 12: ANCOVA auf Sensorebene mit dem Faktor "Probandengruppe" (Patienten vs. Kontrollen) und dem Kofaktor "Alter"

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwert-differenz	Standardfehler-differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer	Oberer
35-70 ms nach Fingerstimulation links	Varianzgleichheit angenommen	1,014	,325	,413	21	,684	36,528	88,552	-147,626	220,683
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,418	20,361	,681	36,528	87,488	-145,762	218,819
35-70 ms nach Fingerstimulation rechts	Varianzgleichheit angenommen	,024	,879	,856	21	,402	80,569	94,163	-115,254	276,391
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,855	20,747	,402	80,569	94,246	-115,572	276,710
17-27 ms nach Medianusstimulation links	Varianzgleichheit angenommen	1,491	,236	1,869	21	,076	48,475	25,935	-5,459	102,409
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,833	16,699	,085	48,475	26,441	-7,388	104,337
28-46 ms nach Medianusstimulation links	Varianzgleichheit angenommen	,199	,660	2,551	21	,019	283,844	111,260	52,467	515,221
	Varianzgleichheit nicht angenommen			2,521	18,753	,021	283,844	112,576	48,009	519,678
17-27 ms nach Medianusstimulation rechts	Varianzgleichheit angenommen	1,131	,300	-,136	21	,893	-2,775	20,436	-45,275	39,725
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,138	19,723	,892	-2,775	20,122	-44,786	39,237
28-46 ms nach Medianusstimulation rechts	Varianzgleichheit angenommen	,213	,649	1,705	21	,103	164,945	96,749	-36,255	366,145
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,709	20,976	,102	164,945	96,496	-35,744	365,634

Tabelle 13: T-Test bei unabhängigen Stichproben mit der Gruppierungsvariable "Onset" (Spinal vs. bulbär)

## 11.15. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Entdeckung ALS-assoziiierter Gene über die Zeit. ....	8
Abbildung 2: Atrophie des Gyrus praecentralis sowie Vergleich der Medulla spinales eines Gesunden (A) mit der eines ALS-Patienten (B). Erkennbar sind die stark atrophierten Vorderwurzeln (Dickson 2003) .....	9
Abbildung 3: Bei der ALS betroffene Motoneurone und folgende klinische Symptome (Rowland and Shneider 2001) .....	11
Abbildung 4: Das 'split hand syndrome' der ALS (Eisen 2009, Eisen and Kuwabara 2012) .....	15
Abbildung 5: Typische elektromyographische Befunde bei gesunden Probanden (links) im Vergleich zu Patienten mit neurogener Muskelatrophie (rechts) (Kandel and Schwartz 2000) .....	16
Abbildung 6: Typisches instabiles Potential einer motorischen Einheit bei einem ALS-Patienten bei Nadel-EMG (de Carvalho, Dengler et al. 2008) .....	16
Abbildung 7: Räumliches und Zeitliches Auflösungsvermögen verschiedener elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren (Massachusetts Institute of Technology 2012) .....	18
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Stromflüsse und deren Richtungen während des Postsynaptischen Potentials innerhalb und außerhalb des Dendriten (Orrison 1995) .....	19
Abbildung 9: Dipolcharakteristika in Abhängigkeit der Synapsenart und Dendritenlage (Orrison 1995) .....	20
Abbildung 10: Detektionsfähigkeit der extrakraniellen Magnetfelder in Abhängigkeit der räumlichen Orientierung der Neurone.(Orrison 1995) .....	21
Abbildung 11: Größenordnungen und Quellen biomagnetischer Signale (Bioelectromagnetism Portal 2012) .....	22
Abbildung 12: Blockdiagramm eines SQUID-Messgeräts (Fagaly 1990) .....	23
Abbildung 13: Entstehung elektrischer und magnetischer Felder aufgrund der neuronalen Aktivität im Primär- und Sekundär-Somatosensorischen Kortex (S 1 und S 2) nach linksseitiger N. peroneus Stimulation (Hämäläinen, Hari et al. 1993) .....	26
Abbildung 14: Elekta Neuromag® Systemblockdiagramm (Elekta 2005) .....	27
Abbildung 15: Verlauf der somatosensorischen Bahn im lemniskalen System (Kandel and Schwartz 2000) ...	28
Abbildung 16: Lage und Anatomie des S1 und S2 (links), im Koronarschnitt (Mitte) und auf dem Gyrus postcentralis (rechts) sowie deren Projektionen (Kandel and Schwartz 2000) .....	28
Abbildung 17: Sensorischer und motorischer Homunculus mit den zugehörigen Kortexarealen (Kandel and Schwartz 2000) .....	29
Abbildung 18: Kolumnenanordnung von Kortexneuronen im vertikalen Längsschnitt durch den Gyrus postcentralis sowie schematisierte Darstellung des Kolumnenkonzeptes als Funktionselement des Kortex (Schmidt, Lang et al. 2005) .....	30
Abbildung 19: Entstehung eines neuronalen radialen Dipols am Beispiel einer Pyramidenzelle (Birbaumer and Schmidt 2006) .....	30
Abbildung 20: Typische Signalkurve eines SEP nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus. (nach Wikström 1996). Charakteristischerweise stellen sich die frühen Komponenten im kontralateralen S1 dar. ....	33
Abbildung 21: Darstellung der ipsilateralen und kontralateralen SEPs nach linksseitiger Medianusstimulation (100ms prae- bis 300 ms post stimulationem). ....	34
Abbildung 22: ALSFRS-R der in der Studie eingeschlossenen Patienten im zeitlichen Verlauf .....	45
Abbildung 23: Die Isofelder zeigen die räumliche Verteilung der magnetischen Felder der Magnetometer eines gesunden Probanden nach Stimulation des NML, NMR, AIR AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem .....	56
Abbildung 24: Darstellung der Topographien der Gradiometer eines ALS-Patienten nach Stimulation des NML, NMR, AIR, AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem .....	57
Abbildung 25: Darstellung der hirnelektrischen Aktivität eines Patienten nach Stimulation des NML, NMR, AIR, AIL (im Uhrzeigersinn) im Zeitbereich von 0...100 ms pst stimulationem .....	57
Abbildung 26: Darstellung der Cluster 0... 500 ms nach mechanischer Reizung des rechten Zeigefingers. ....	58
Abbildung 27: Quellenlokalisation der verschiedenen Kollektive 50-125 ms post stimulationem geteilt nach Reizbedingung .....	59
Abbildung 28: Histogramm der Altersverteilung des Patientenkollektivs sowie Kenngrößen der Populationsbeschreibung .....	106
Abbildung 29: Histogramm der Altersverteilung des Kontrollkollektivs sowie Kenngrößen der Populationsbeschreibung .....	107

## 11.16. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptomatische Therapie der ALS -typischen Komplikationen.....	14
Tabelle 2: Bedeutung der Somatosensorisch evozierten Potentiale (Jörg 1997) .....	31
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der ALS-FRS-R und Krankheitsdauer im Patientenkollektiv .....	53
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der AUC (Femtotesla* Sekunden) der Probandenkollektive. ....	53
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der AUC (Femtotesla* Sekunden) der Patienten nach klinischem Onset.....	54
Tabelle 6: Darstellung der Mean global field power nach Grand Average der Signale beider Gruppen. ....	54
Tabelle 7: Einfaktorielle Varianzanalyse auf Sensorebene mit dem Between-Subject- Faktor „Probandengruppe“ (Patienten vs. Kontrollen) .....	55
Tabelle 8: Übersicht über die Anzahl der Cluster und deren statistische Signifikanz.....	59
Tabelle 9: Übersicht über die Resultate der Fragebogenerhebung des Patientenkollektivs.....	103
Tabelle 10: Übersicht der Patientendaten zum Zeitpunkt der Untersuchung. ....	106
Tabelle 11: Alter- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe .....	107
Tabelle 12: ANCOVA auf Sensorebene mit dem Faktor "Probandengruppe" (Patienten vs. Kontrollen) und dem Kofaktor "Alter" .....	109
Tabelle 13: T-Test bei unabhängigen Stichproben mit der Gruppierungsvariable "Onset" (Spinal vs. bulbär) .....	109

## **11.17. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. Julian Großkreutz

Dr. rer. nat. Ralph Huonker

Dr. rer. nat. Theresa Götz

Dr. rer. nat. Nuria Doñamayor Alonso

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

## **11.18. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Großkreutz für die Findung und Überlassung des Dissertationsthemas, der Organisation der Studie durch die Kooperation mit dem Biomagnetischen Zentrum und die Rekrutierung der Patienten bedanken. Die engagierte jahrelange und intensive Betreuung, die Bereitstellung aller nötigen Rahmenbedingungen und die zahlreichen anregenden Treffen und Gespräche weiß ich sehr zu schätzen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. Ralph Huonker und Frau Dr. rer. nat. Theresa Götz sowie allen Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums der Friedrich-Schiller Universität Jena für die herzliche Aufnahme. Sie haben mich in die Funktionsweise und Bedienung des Magnetenzephalographen eingearbeitet und stets beim Auftreten technischer Probleme geholfen. Mit viel Zeit und Rat unterstützten sie mich bei den Untersuchungen und der Auswertung der Daten.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Nuria Doñamayor Alonso der Klinik für Neurologie der Universität Lübeck. Durch ihre Erfahrung und ihre Hilfsbereitschaft ist die Auswertung der Daten erst möglich geworden. Tatkräftig und engagiert hat sie immer ein offenes Ohr für Fragen gehabt und uns durch ihren Erfahrungsschatz bereichert.

Zudem gilt meine Dankbarkeit den Patienten, welche an der Studie teilgenommen und die Strapazen der Anreise und Untersuchung auf sich genommen haben. Trotz der langen Tage und der Einschränkung im Alltag hatten die Patienten immer ein aufmunterndes Wort und Lächeln auf den Lippen. Dies gilt auch für die zahlreichen Ehepartner und Betreuer der Patienten, meinen Freunden und Familienangehörigen, welche selbstlos als Kontrollpersonen an der Studie teilnahmen.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern, Großeltern, meiner Schwester und meinen Freunden für die stetige Ermutigung und den starken Rückhalt. Sie alle haben auf ihre Art und Weise zur Erstellung der Dissertation beigetragen. Insbesondere das Engagement und die vielen wertvollen, kritischen und gründlichen

Kommentare von meiner Mutter und von Martin Baumbach haben mir zur Fertigstellung der Dissertation geholfen.

Als letztes möchte ich mich für die gegenseitige Motivation und Unterstützung bei Katharina Meyer und Birte Ulonska bedanken, welche gemeinsam mit mir ihre Promotion fertiggestellt haben.